

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — PITIE - SALPETRIERE

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

6

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel DUTARTRE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 9 Février 1945, à Chartres (Eure-et-Loir)

Présentée et soutenue publiquement le 8 février 1971

CONCEPTIONS MODERNES
DE LA MALADIE ASTHMATIQUE
ET DE SES COMPLICATIONS

Président : M. le Professeur Agrégé CHRISTIAN SORS

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — PITIE - SALPETRIERE

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel DUTARTRE

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 9 février 1945, à Chartres (Eure-et-Loir)

Présentée et soutenue publiquement le 8 février 1971

CONCEPTIONS MODERNES
DE LA MALADIE ASTHMATIQUE
ET DE SES COMPLICATIONS

Président : M. le Professeur Agrégé CHRISTIAN SORS

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1971

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE - PNE - GYNÉCOLOGIE

THÈSE

1901

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

André DUTAST

Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le 5 Janvier 1901

Présentée et soutenue publiquement le 5 Janvier 1901

CONCEPTIONS MODERNES

DE LA MALADIE ASTHMATIQUE

ET DE SES COMPLICATIONS



Présentée et soutenue publiquement le 5 Janvier 1901

IMPRIMERIE
DE P. LÉON
20, RUE CASSENETTE
PARIS - 1901

A MES PARENTS

*En témoignage de ma profonde affection
pour tous les soins et encouragements qu'ils
m'ont prodigués, et les sacrifices qu'ils n'ont
cessé de consentir pour me permettre d'at-
teindre le but que je m'étais proposé.*

A MA FAMILLE

ET TOUT PARTICULIEREMENT

MADemoiselle EMILIE NNE DUTARTRE

MADAME VALENTINE ROTROU

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHRISTIAN SORS

Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie
du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse, éla-
borée sous sa haute et bienveillante direc-
tion.*

*Nous tenons à le remercier particulière-
ment pour le précieux enseignement qu'il
nous a prodigué, pour la confiance et la
sympathie qu'il ne cesse de nous témoigner.*

*En témoignage de notre reconnaissance
et de notre respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES SERTAIN

*En reconnaissance pour la confiance, la
sympathie et le soutien qu'il ne cesse de
nous accorder.*

A GEORGES SIMONI

Interne des Hôpitaux de Paris

*En remerciement de l'aide qu'il nous a
apportée pour la réalisation de ce travail.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR RIO

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAROT

*En reconnaissance pour l'expérience dont
ils nous ont fait profiter, et la sympathie
qu'ils n'ont cessé de nous témoigner.*

INTRODUCTION

L'asthme est une affection couramment rencontrée en pratique médicale, et les statistiques font même apparaître aujourd'hui une augmentation de sa fréquence. Sa physio-pathologie est restée longtemps méconnue, mais les travaux importants réalisés depuis ces dernières années ont déjà permis de mieux comprendre les phénomènes responsables. Elle n'en reste pas moins très complexe, son étiologie et sa classification se révèlent particulièrement difficiles. Il importe, en effet, de circonscrire les caractères de cette maladie. Trop souvent, on parle d'asthme à propos de crises dyspnéiques d'origines et de symptomatologies tout à fait différentes.

La maladie asthmatique peut être définie, d'après Gell et Coombs (1964), comme un « état pathologique traduit par un rétrécissement diffus des voies aériennes bronchiques, dont l'intensité se modifie par courtes périodes, soit spontanément, soit sous l'effet du traitement, et qui n'est pas en rapport avec une maladie cardio-vasculaire ». Le caractère clinique majeur est représenté par la survenue de crises de dyspnée expiratoire paroxysmique.

Classiquement, on décrivait dans ce cadre :

1) Deux formes essentielles : une forme typique, asthme franc, à dyspnée paroxystique d'intensité et de fréquence variable, et une autre forme appelée « asthme à dyspnée permanente » ou encore « asthme bactérien ».

2) Des formes cliniques nombreuses et très variées, tels l'asthme avec infiltrats pulmonaires, l'asthme d'effort, l'asthme infectieux, les états de mal.

Dans ce travail, nous nous proposons de préciser et de limiter le cadre de la maladie asthmatique. A partir des notions physiopathologiques et surtout immunologiques, nous tenterons une classification de ces diverses manifestations pathologiques qui, pour la plupart, ne constituent que des complications, liées à des mécanismes différents.

Dans un premier chapitre, nous exposerons les données anatomiques, physio-pathologiques et immunologiques actuelles de la maladie asthmatique.

L'asthme vrai sera développé dans le deuxième chapitre, avec ses possibilités thérapeutiques.

Quant aux complications, elles feront l'objet du troisième chapitre.

Enfin, nous terminerons en rapportant quelques observations personnelles qui viendront illustrer les différents types d'asthme et leurs complications.

PREMIER CHAPITRE

PHYSIO-PATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Afin de comprendre les manifestations cliniques de la maladie asthmatique et son retentissement sur la fonction respiratoire, il est nécessaire de faire un rappel des données physio-pathologiques.

I. — Aspects anatomiques et physio-pathologiques

Les différents aspects anatomo-pathologiques ont pu être précisés chez l'Homme, d'une part grâce aux études bronchoscopiques au cours et au décours des crises d'asthme, d'autre part lors d'analyses des pièces d'autopsie de malades décédés en état de mal. De nombreux travaux réalisés sur les animaux ont rapporté également des éléments importants. Il est évident que ces deux sortes de données ne sont pas absolument superposables.

Fait capital, les lésions qui vont être décrites existent de façon diffuse, intéressant l'ensemble de l'arbre bronchique et non pas seulement les bronchioles. Quatre lésions anatomiques sont essentielles :

- l'œdème de la muqueuse bronchique ;
- l'hypertrophie de la musculature lisse des bronches ;
- l'hypertrophie et l'hypersécrétion des glandes muqueuses bronchiques, avec métaplasie mucipare de l'épithélium de surface ;
- l'infiltration éosinophilique de la paroi bronchique.

Trois facteurs contribuent à l'installation de la crise d'asthme :

- le bronchospasme ;
- l'hypersécrétion ;
- les réactions vasculaires et l'œdème de la muqueuse bronchique.

1) Le bronchospasme

Classiquement, son rôle était déterminant dans l'apparition de la crise dyspnéique paroxystique et serait directement en rapport avec la libération d'histamine. En fait, deux constatations minimisent son rôle :

a) La crise d'obstruction provoquée expérimentalement par inhalation d'histamine produit un bronchospasme presque pur, sans œdème et sans éosinophilie de la muqueuse, donc très différent de la maladie humaine. Les effets broncho-constricteurs ne sont pas modifiés par l'atropine, l'énervation, ils expriment une action directe de l'histamine sur les récepteurs, sans médiation nerveuse ; d'autre part, ils sont inhibés par les anti-histaminiques.

b) Et, précisément, les anti-histaminiques sont peu ou pas efficaces dans le traitement de l'asthme. Ceci suggère que d'autres substances broncho-constrictives doivent agir, sur lesquelles ces thérapeutiques sont sans action.

On a invoqué le rôle :

- d'une substance broncho-constrictive à action lente libérée au cours de l'anaphylaxie (Slow Reactive Substance) ;
- de la bradykinine, libérée à partir d'un précurseur plasmatique de nature protéique, le kallikréinogène, par tout un système d'activateurs ; elle accroît la perméabilité capillaire et augmente les sécrétions bronchiques ;
- de la sérotonine, discutée ;
- de l'héparine ;
- de l'acétylcholine qui, expérimentalement, provoque l'apparition des différents facteurs de l'obstruction bronchique, mais dont le rôle n'a pas été prouvé chez l'asthmatique.

2) L'hypersécrétion

Elle est classiquement rapportée, du moins en partie, à une excitation du X qui potentialiserait l'action de l'histamine en renforçant d'autre part la broncho-constriction. En effet, on invoque chez les asthmatiques l'existence d'une diathèse vagotonique facilitante ; on peut déclencher un bronchospasme et une hypersécrétion muqueuse par inhalation d'acétylcholine. Ces deux phénomènes sont inhibés par le sulfate d'atropine. Toutefois, à l'instar des anti-histaminiques, le sulfate d'atropine n'a pas d'effet chez les asthmatiques.

3) Les réactions vasculaires et l'œdème de la muqueuse bronchique

Ils sont, en réalité, les responsables essentiels du rétrécissement de la lumière bronchique au cours de la crise d'asthme, au point que le terme de « bronchospasme », trop couramment utilisé pour désigner le mécanisme pathogénique de l'affection, ne devrait plus lui être appliqué (Gell et Coombs).

B. — LE PROBLEME DE L'HYPERSENSIBILITE DES ASTHMATIQUES

D'emblée, la maladie asthmatique a été classée dans le cadre des affections dites allergiques, ce terme devant signifier essentiellement que le malade a une réactivité modifiée par rapport à celle des sujets normaux. Tous les individus sont soumis à des agressions diverses, tels les allergènes, les infections, les chocs psychologiques, mais seuls quelques sujets sont capables d'y répondre, anormalement, par une crise d'asthme. C'est là qu'intervient la notion de terrain pouvant être hérité, ainsi qu'en témoigne le caractère souvent familial de la maladie, mais pouvant être également acquis.

Or le grand nombre de facteurs, invoqués à l'origine d'une maladie asthmatique, a conduit à distinguer deux grandes catégories :

- l'asthme extrinsèque, ou atopique, pour lequel est conservé le terme d'allergique ;
- l'asthme intrinsèque, non atopique, encore appelé non allergique.

Dans cette définition, le terme d'allergie est synonyme de conflit immunologique. L'asthme intrinsèque se différencie du précédent en ce que le conflit immunologique n'est pas prouvé dans son déterminisme.

1) L'asthme extrinsèque, ou atopique, ou allergique

Cet asthme réalise typiquement une réaction de type I, anaphylactique, mais pour distinguer les manifestations asthmatiques de l'anaphylaxie expérimentale et de la maladie sérique humaine induite par la thérapeutique, Coca, en 1922, a créé le terme d'atopie, ainsi défini par lui : « Type d'hypersensibilité particulière à l'Homme, sujette à l'influence héréditaire, présentant les caractéristiques d'une réaction de type immédiat ayant des anticorps circulants de type réaginique, et manifesté par des syndromes cliniques particuliers, tels qu'asthme et rhume des foins. »

Dans la réaction anaphylactique ou atopique, les anticorps sont répandus dans tous les tissus de l'organisme, puisqu'ils appartiennent à la catégorie des anticorps circulants. Toutefois, ils se localisent électivement à la surface des cellules qu'ils sensibilisent passivement. L'antigène arrivant au contact de l'anticorps provoque une réaction qui va libérer des médiateurs, responsables de la survenue de la dilatation des capillaires, d'où l'œdème, et de la contraction des fibres musculaires lisses.

La présence d'anticorps capables de créer une sensibilisation de nature à provoquer une telle réaction au contact de l'antigène, ne signifie pas que cette réponse peut se produire dans tous les tissus de l'organisme. Ici intervient la notion d'organe-choc préférentiel où l'on range par ordre de fréquence : les bronches, la peau, les voies respiratoires supérieures et le tractus digestif. Pour expliquer cette réaction préférentielle et parfois exclusive de ces organes, B. Halpern (1955) a avancé deux hypothèses :

1° Ils représentent des surfaces de pénétration ou de contact immédiat pour les antigènes extérieurs.

2° L'exposition à de petites doses d'antigène, et même à des stimuli inflammatoires non spécifiques, provoque au niveau des bronches ou de la peau, une vaso-dilatation et des suffusions œdémateuses ; celles-ci facilitent l'arrivée des anticorps sensibilisants en même temps qu'elles augmentent la susceptibilité des organes cibles.

Il reste encore à préciser le lieu exact de la réaction antigènes-anticorps. Les travaux de Warren et Dixon (1948), utilisant une globuline marquée à l'Iode 131, semblent prouver que cette réaction s'opère au niveau des cellules du tissu conjonctif. Celui-ci se comporte comme une matrice compliquée qui absorbe les molécules et les ions à la manière d'une résine échangeuse. Il semblerait que la substance fondamentale préviendrait la diffusion des médiateurs chimiques, alors que la réaction antigènes-anticorps la faciliterait.

Si logique qu'apparaisse ainsi le déroulement immunologique de l'asthme extrinsèque, il subsiste un certain nombre d'imprécisions importantes :

a) Le terme d'atopie lui-même n'est pas à l'abri de toute critique :

- type particulier à l'homme : en fait, Wittisch a découvert des rhumes des foin authentiques chez l'animal et a pu en provoquer ;
- survenue apparemment spontanée : en réalité, ce n'est pas spontané à partir du moment où l'on connaît l'allergène responsable.

b) On est frappé du fait que ce qui sépare l'asthme allergique de l'anaphylaxie, c'est :

- la réponse anticorps anormale à l'exposition d'antigènes naturels ;
- la réactivité anormale à des concentrations endogènes de médiateurs chimiques non toxiques pour des sujets non asthmatiques ;
- c'est quand même sujet à influence héréditaire, et c'est le terme qui demeure le plus vrai de la définition de Coca.

2) L'asthme intrinsèque, dit non atopique

Il diffère du précédent en ce qu'on ne fait pas à son sujet la preuve d'un conflit immunologique. Il peut être déclenché par de nombreux stimuli : froid, changement de pression atmosphérique, irritants respiratoires non antigéniques, stimuli psychiques. Lorsque intervient un stimulus allergique, il est curieusement réalisé par des infections bactériennes ou par certains antigènes organiques qui, en principe, ne provoquent pas de réaction de type I, immédiat, mais soit un phénomène d'Arthus, soit des réactions d'hyper-sensibilité retardée.

Le fait remarquable reste le comportement spécial de la bronche de l'asthmatique vis-à-vis des différents médiateurs. Le mécanisme de cette hyperréactivité n'est pas encore parfaitement élucidé. Récemment, a été proposée une théorie, reposant sur la déficience des récepteurs bêta-adrénergiques.

C. — LA THEORIE DES RECEPTEURS BETA-ADRENERGIQUES

La théorie bêta-adrénergique de l'asthme bronchique a été récemment étudiée par plusieurs auteurs, dont Szentivany et Reed. L'irritabilité excessive de l'arbre bronchique, anomalie fondamentale dans l'asthme, serait due à une déficience des récepteurs bêta-adrénergiques des glandes bronchiques, des muscles lisses et des parois capillaires.

1) Les récepteurs

Les catécholamines sont les principaux antagonistes naturels des médiateurs chimiques déjà signalés précédemment, libérés lors des réactions antigènes-anticorps de type immédiates. Elles agissent sur des cellules particulières, dites cellules cibles, définies comme possédant des sites complémentaires des amines, ou récepteurs. La combinaison des catécholamines avec ces récepteurs entraîne une chaîne de réactions biochimiques.

Jusqu'à présent, aucun des récepteurs adrénérgiques n'a été complètement identifié. Conventionnellement, ils sont désignés d'après la réponse obtenue après leur activation par les différentes amines sympathomimétiques, ou par leurs agents bloquants. Ainsi sont distingués deux types de récepteurs :

- les récepteurs alpha, broncho-constricteurs ;
- les récepteurs bêta, broncho-dilatateurs.

Parmi les catécholamines, la noradrénaline agit essentiellement sur les récepteurs alpha, l'isoprotérénol agit presque exclusivement sur les récepteurs bêta, tandis que l'adrénaline possède une action mixte, à la fois alpha et bêta.

Bien que les récepteurs aient été ainsi dénommés depuis plusieurs années, c'est seulement récemment que leur nature exacte commence à être découverte. Ces travaux ont permis d'identifier les bêta-récepteurs comme étant un enzyme, l'adényl-cyclase. Sa nature chimique semble être une lipoprotéine. Activé par les catécholamines, en présence d'ions magnésium, il catalyse la formation d'une molécule cyclique, le 3' 5' AMP cyclique. Celui-ci agit comme un médiateur intra-cellulaire des catécholamines, en modifiant les activités enzymatiques et la perméabilité des barrières cellulaires. La lipolyse et la glycogénolyse sont deux des activités particulièrement étudiées.

2) Déficiência de bêta-récepteurs

Au niveau de l'arbre bronchique, existe normalement un état d'équilibre entre les actions des systèmes de récepteurs alpha et bêta.

La théorie repose sur le fait que, dans l'asthme, existerait une diminution du fonctionnement des récepteurs bêta, expliquant les effets broncho-constricteurs dominants. Les récepteurs bêta ayant été identifiés à un enzyme, l'adényl-cyclase, il en découle que l'anomalie fondamentale des sujets asthmatiques serait une déficience, congénitale ou acquise, de cet enzyme : soit un défaut quantitatif de synthèse, soit un blocage partiel, soit la production d'un enzyme anormal, incapable de remplir ses fonctions de transmetteur adrénérgique.

Le blocage des récepteurs bêta, par déficience de cet enzyme, entraîne une hypersensibilité des bronches aux différents médiateurs chimiques produits ou libérés lors de la réaction antigènes-anticorps, ou introduits dans l'organisme. A l'opposé, certaines expériences ont montré qu'un blocage des récepteurs alpha améliore dans certains cas la crise d'asthme et diminue l'hypersensibilité à l'administration exogène d'histamine et d'acétylcholine.

Trois conclusions ont été tirées des travaux expérimentaux par leurs auteurs :

1° L'arbre bronchique des mammifères est susceptible de se sensibiliser par le blocage des récepteurs bêta.

2° L'Homme, avec l'asthme, apparaît comme le plus susceptible d'une telle sensibilisation.

3° L'hypersensibilité ainsi induite se manifeste vis-à-vis des substances appelées médiateurs chimiques de la réaction antigènes-anticorps.

Il reste à préciser pourquoi cette déficience est spécialement bronchique, dans l'asthme, et non pas générale, car les récepteurs bêta n'existent pas seulement au niveau des bronches. Cette théorie suggère que la localisation de cette anomalie est déterminée par le type des cellules initialement atteintes par le trouble enzymatique. Des travaux ultérieurs permettront certainement de mieux connaître les raisons de cette localisation.

De même, l'éosinophilie, caractère important présent dans pratiquement toutes les réactions allergiques immédiates, serait expliquée par cette théorie. Les catécholamines ont normalement un effet éosinopénique et la diminution de l'activité bêta-adrénergique déséquilibrerait les mécanismes régulateurs du nombre des éosinophiles vers une hyperéosinophilie.

Certaines thérapeutiques pourraient, à l'inverse, rétablir les effets adrénergiques normaux. Ainsi, la théophylline et ses dérivés agiraient en court-circuitant l'étape biochimique bloquée. Par contre, les corticoïdes agiraient différemment, en sensibilisant les cellules-cibles à l'action des catécholamines.

Cette théorie semble donc très satisfaisante et permettrait de comprendre les mécanismes de l'hyperréactivité de la bronche des asthmatiques.

II. — Les différents types de réaction immunologique

L'étude de cette classification, proposée par Gell et Coombs, est fondamentale pour plusieurs raisons :

1° Parce qu'il est prouvé que, dans de nombreux cas, la crise d'asthme est la conséquence d'un conflit d'ordre allergique, faisant intervenir un antigène et un certain type d'anticorps que nous allons préciser.

2° Parce que le support étiologique d'un certain nombre de manifestations pouvant être rencontrées chez un asthmatique, ou confondues avec l'asthme, dépendent également de phénomènes immunitaires.

L'état allergique doit être considéré comme un mode de réaction inhabituel à une substance antigénique. Cela suppose le contact préalable de l'organisme avec cet antigène. Il est à différencier de l'état d'immunité qui est plus précisément un état de protection, de défense, contre les effets biologiques d'un antigène, ou d'un agent porteur de l'antigène. Von Pirquet, en 1906, écrivait :

« Un individu vacciné contre un agent quelconque se comporte
« d'une manière différente de celui qui n'a pas été préalable-
« ment en contact avec cet agent. Pourtant, il ne lui est pas
« insensible ; nous disons seulement que son pouvoir de réagir
« s'est modifié. Pour ce concept général de changement de
« mode de réaction, je propose le terme d'allergie. Le sujet
« vacciné, le tuberculeux, l'individu qui a reçu un sérum, devien-
« nent allergiques aux substances étrangères correspondantes.
« Une substance étrangère, qui après une ou plusieurs intro-
« ductions entraîne une modification du mode de réaction de
« l'organisme, est un *allergène*. Ce terme tire ses origines du
« mot antigène qui implique une substance capable d'induire
« la formation d'un anticorps. Le terme allergène va plus loin ;
« les allergènes comprennent, à côté des antigènes propres, les
« nombreuses substances protéiques qui aboutissent non pas à
« la production d'anticorps, mais à un état d'hypersensibilité. »
« Le terme *immunité* doit être limité aux processus dans les-
« quels l'introduction d'une substance étrangère dans l'orga-
« nisme n'entraîne pas de réaction clinique évidente, où par con-
« séquent il existe une insensibilité complète. » (Wassermann
et Citron.)

A. — CLASSIFICATION DES REACTIONS ALLERGIQUES POUVANT ENTRAINER DES LESIONS TISSULAIRES

Nous considérons ici uniquement les différents types de réactions allergiques qui peuvent entraîner des lésions tissulaires, quelles qu'elles soient, que l'effet à long terme soit ou non bénéfique. Quatre types de réactions peuvent ainsi être définis :

- TYPE I (réaction anaphylactique) :

Dans ce type de réaction, l'anticorps est humoral, de type réaginique, sensibilisant les tissus en se fixant sur les cellules. L'union de l'allergène avec l'anticorps fixé provoque la libération par la cellule de substances actives pharmacologiquement.

- TYPE II (réaction cytotoxique ou cytolytique) :

L'anticorps circulant réagit avec l'antigène qui est, soit un constituant normal de la surface cellulaire, soit une substance étrangère ou un haptène, qui s'est fixé intimement sur la surface des cellules. Le complément est habituellement nécessaire à la production des altérations cellulaires.

- TYPE III (lésions tissulaires par complexe antigènes-anticorps histotoxiques ; phénomènes d'Arthus) :

Dans cette classe III, la lésion tissulaire est indirecte, induite de deux manières :

- soit l'allergène se combine, dans des rapports précis, au niveau des tissus avec des anticorps du type précipitant, formant des complexes qui précipitent dans et autour des petits vaisseaux, responsables de lésions tissulaires secondaires ;
- soit l'allergène en excès se combine avec l'anticorps, précipitant, dans le courant sanguin, formant des complexes solubles qui vont se fixer ensuite sur les parois vasculaires et entraînent des lésions inflammatoires locales.

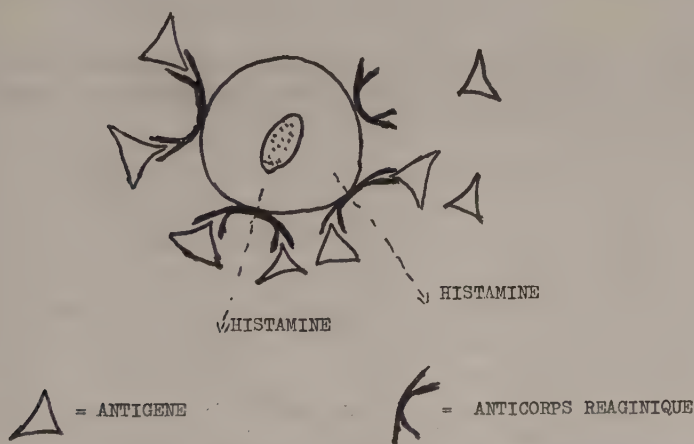
- TYPE IV (réactions retardées, cellulaires, type tuberculinique) :

Des cellules « activées » spécifiquement réagissent avec l'allergène. Le mécanisme de cette réaction reste encore inconnu, mais

elle se manifeste par une infiltration cellulaire à l'endroit où se situe l'allergène, sans participation d'anticorps circulants. Récemment, des auteurs ont proposé l'explication suivante : l'allergène, à sa première introduction dans l'organisme, serait capté par les macrophages et certains lymphocytes. Il détermine la production d'un anticorps de surface au niveau de lymphocytes-relais (lymphocytes thymo-dépendants) qui, à leur tour, transmettraient l'information aux lymphocytes immuno-compétents. Les lymphocytes informés ainsi produits, soit deviendraient des cellules cytotoxiques (Killers Cells), soit élaboreraient des médiateurs et peut-être même des anticorps spécifiques. Les cellules informées persisteraient et seraient les supports de la mémoire immunitaire. Lors de sa réintroduction, l'allergène serait mis en rapport avec le lymphocyte informé, par l'intermédiaire du T-lymphocyte ou du macrophage, provoquant ainsi une réaction secondaire de type retardé.

Les principes de ces réactions sont illustrés par les schémas des pages suivantes.

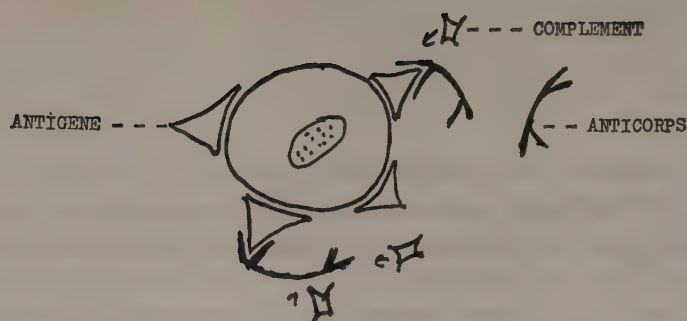
Type I



L'antigène est circulant. Des anticorps réaginqiques sont fixés rapidement sur les cellules bronchiques. L'union de l'antigène avec l'anticorps fixé entraîne la libération par la cellule, de substances actives pharmacologiquement, telles l'histamine, la sérotonine, etc...

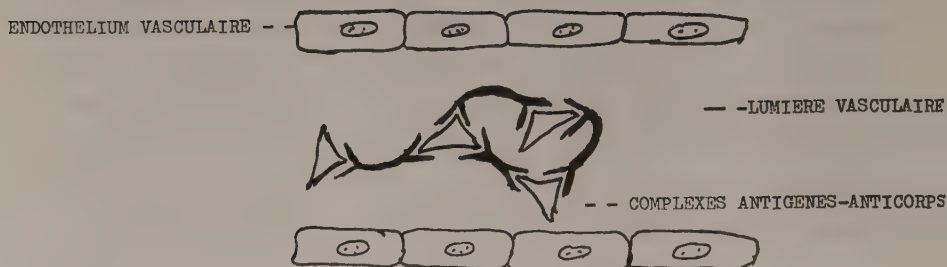
(Schémas d'après Gell et Coombs)

Type II



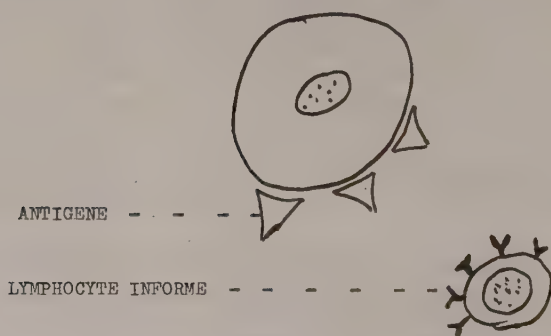
Les antigènes sont des constituants de la paroi cellulaire, ou des haptènes fixés sur les cellules. L'anticorps est circulant. La réaction antigène - anticorps, en présence de complément, entraîne l'agglutination, puis la lyse des cellules.

Type III



L'antigène en excès, et l'anticorps présent dans la circulation, se combinent et forment des complexes toxiques, responsables de lésions tissulaires. Il n'y a pas de fixation sur la cellule.

Type IV



L'antigène est adsorbé par les tissus. L'anticorps est porté par la membrane lymphocytaire, ou est un de ses constituants, induit par le premier contact de l'organisme avec l'antigène.

(Schémas d'après Gell et Coombs)

B. — DISCUSSION

DES QUATRE CLASSES DE REACTION

1) Réaction du type I

La compréhension des réactions de ce type a été grandement facilitée, ces dernières années, par des travaux sur les différentes sortes d'anticorps dans plusieurs espèces animales. Nous considérerons d'abord la nature des anticorps responsables, dont la caractéristique essentielle est de se fixer sur la cellule, et ensuite les différentes étapes qui amènent à la production des effets locaux et généraux.

a) LES ANTICORPS :

Les anticorps sont ici de type réaginique. Ils peuvent être mis en évidence chez l'animal par un test analogue à celui de Prausnitz-Kustner chez l'homme, consistant en une réaction anaphylactique passive cutanée. Ces anticorps sont relativement thermostables et, chez l'Homme, appartiennent à une nouvelle classe d'immunoglobulines, récemment identifiée : les Ig E (Ishizaka, 1967).

b) LÉSIONS INDUITES PAR LES RÉAGINES :

Il existe un certain nombre d'individus auxquels Coca et Grove (1925) ont donné le nom d'*atopiques*, qui sont capables de produire un anticorps dont la propriété par excellence est de se fixer sur les cellules. En présence de l'antigène, ces cellules sensibilisées par l'anticorps fixé libèrent des substances telles que l'histamine, la bradykinine, la sérotonine, l'acétylcholine, la Slow Reacting Substance. Dans les réactions anaphylactiques bien connues, si le sujet ne meurt pas rapidement, un certain nombre de désordres locaux peuvent apparaître : asthme, œdème, urticaire. Cette réaction peut survenir, par exemple, lors d'une injection médicamenteuse ou sérique chez une personne sensibilisée, lors d'une tentative de désensibilisation aux extraits de pollens à dose trop concentrée, lors d'une piqûre de guêpe ou d'abeille, ou encore lors de la rupture d'un kyste hydatique.

La réaction anaphylactique peut être également locale chez l'Homme, par exemple le diagnostic par cuti-réaction ou schratch-test qui entraîne une réaction cutanée immédiate autour du site d'injection. Le rhume des foins, l'asthme, l'eczéma, l'urticaire sont d'autres manifestations locales d'une réaction de type I. Mais il faut noter que le sujet semble néanmoins avoir une sensibilisation générale qui pourrait se révéler si une quantité excessive d'allergène était absorbée. Rien n'explique, actuellement, de façon satisfaisante pourquoi tel sujet, en présence d'allergène, fera un rhume des foins, une crise d'asthme, ou même rien. On invoque le rôle de facteurs prédisposants encore inconnus. La récente théorie bêta-adrénérquique ne permet pas non plus d'expliquer complètement ces faits.

L'élément essentiel de la définition des réactions du type I, immédiates, est donc, d'une part l'existence de l'anticorps réaginique fixé sur les cellules, d'autre part la libération par ces cellules de substances actives pharmacologiquement.

2) Réaction du type II

Dans ces réactions, existe un anticorps circulant de la classe des Ig G ou des Ig M, qui réagit avec l'antigène, ce dernier pouvant être un composant de la surface cellulaire ou un facteur fixé sur la cellule. Le mécanisme de la lésion dépend en partie du type de l'anticorps et en partie de celui de la cellule. Le complément est fréquemment nécessaire. Les principaux exemples en sont les accidents transfusionnels, la maladie hémolytique du nouveau-né, le rejet des homo-greffes, les glomérulo-néphrites, les purpuras d'origine médicamenteuse. Par contre, la réaction de type III n'intervient pas dans les phénomènes qui nous intéressent, c'est-à-dire la maladie asthmatique ou ses complications.

3) Réaction du type III

Le point de départ de la conception de ce genre de réaction a été la constatation, qu'en présence d'un excès modéré d'antigène, des complexes antigènes-anticorps étaient toxiques locale-

ment pour les tissus, probablement avec la participation du complément. De tels complexes antigènes-anticorps peuvent être formés de deux manières différentes :

1° D'une part dans le sang, lorsqu'une grande quantité d'antigènes circule et que l'anticorps, produit par le système lymphoïde, est immédiatement combiné avec l'antigène dès son entrée dans la circulation. Ceci se rencontre, par exemple, dans le cas de la maladie sérique.

2° D'autre part, quand l'anticorps est présent dans le sang et que l'antigène est introduit dans les tissus en grande quantité, par exemple, le phénomène d'Arthus.

Il en résulte des altérations de l'endothélium des vaisseaux, entraînant l'aggrégation de leucocytes et de plaquettes formant ainsi des thrombi soit locaux, soit généralisés. Ces lésions vasculaires peuvent être le point de départ de lésions tissulaires.

A la suite des travaux de Pepys, en particulier, ont été mises en évidence des analogies entre la maladie sérique et certaines pneumopathies, liées à l'inhalation d'antigènes organiques, et peut-être même après injection ou ingestion. Les mieux connues en sont la maladie du poumon de fermier (farmers lung) et l'aspergillose pulmonaire.

4) Réaction du type IV

Cette réaction correspond à une hypersensibilité retardée, telle que l'allergie tuberculinique ou bactérienne. Son importance en pathologie humaine est bien connue, mais son mécanisme est encore mal expliqué. Il est admis, en général, que ce type de réaction est lié à l'activité de cellules sensibilisées, indépendantes d'anticorps circulants, d'où le terme d'allergie cellulaire (Celle Mediated Allergy). Précédemment, nous avons exposé une théorie qui tentait d'en expliquer le mécanisme. Seules les lésions induites seront envisagées ici.

De nombreux travaux ont permis d'objectiver le schéma théorique de la succession des phénomènes conduisant de l'injection de l'allergène à la présence, dix-huit à quarante-huit heures plus

tard, d'une réaction inflammatoire locale où prédominent des cellules mononucléées :

- aussitôt après l'injection, une réaction irritative peut exister, à la fois chez le sujet sain et le sujet sensibilisé ;
- dans une seconde phase, survient un afflux de cellules mononucléaires, attirées par un phénomène encore inconnu. Certains ont supposé que des cellules sensibilisées réagissaient avec l'allergène, produisant ainsi une hormone responsable de l'afflux cellulaire ;
- quand tous les allergènes ont réagi avec les cellules sensibilisées, l'hormone n'est plus induite, et la lésion cesse de croître, puis disparaît en quelques jours.

Les cellules sensibilisées sembleraient être des lymphocytes. Chez l'Homme, la transmission de cette allergie retardée peut être faite par des lymphocytes du courant sanguin, mais non par le sérum.

La distinction entre ce type de réaction et les classes I et III peut se faire de deux manières :

- absence d'anticorps circulants ;
- le délai d'apparition de la réaction positive après le test, très utile en pratique : ici, elle ne survient qu'après douze à dix-huit heures, maximale à la vingt-quatrième ou quarante-huitième heure.

Ces différents modes de réaction immunologique, excepté le type II, peuvent être responsables de troubles bronchiques et pulmonaires que nous allons étudier dans la seconde partie de ce travail.

DEUXIEME CHAPITRE

L'ASTHME PROPREMENT DIT OU ASTHME VRAI

Nous avons déjà précisé que l'on peut distinguer deux types d'asthme vrai : l'asthme extrinsèque et l'asthme intrinsèque. Nous allons les étudier successivement.

I. — L'asthme allergique commun ou asthme extrinsèque

Cet asthme représente l'exemple classique d'une réaction allergique de type I, réaction d'hypersensibilité immédiate, avec présence de réagines circulantes. Sur 100 malades asthmatiques, les auteurs s'accordent pour estimer qu'il est rencontré environ 50 à 60 fois. Les manifestations sont en général très caractéristiques.

A. — RAPPEL CLINIQUE

Le tableau clinique caractéristique est représenté par des crises de dyspnées expiratoires paroxystiques, séparées par des périodes de calme plus ou moins prolongées, pendant lesquelles le sujet respire tout à fait normalement.

1) La crise d'asthme

Elle survient le plus souvent la nuit ou en fin de soirée, précédée d'une sensation d'angoisse, de plénitude thoracique. Le début en est brutal. Pendant la première phase, sèche, le sujet est anxieux, agité. Il lutte contre une dyspnée intense, classique bradypnée expiratoire avec expiration sifflante. A l'auscultation, les deux champs pulmonaires sont envahis par de très nombreuses sibilances.

Au bout d'un temps variable, de quelques minutes à quelques heures, la dyspnée se calme, une toux grasse apparaît, ramenant une expectoration caractéristique : crachats épais et filants, translucides, muqueux, contenant de petites formations riziformes (crachats perlés de Laënnec); cette expectoration est très riche en éosinophiles. Elle se tarit rapidement, la dyspnée cesse et le malade s'endort. La fièvre est absente, sauf s'il existe une infection bronchique surajoutée. L'examen radioscopique pratiqué pendant la crise montrerait une hyperclarté de l'ensemble des plages thoraciques, le diaphragme bas, bloqué en position inspiratoire, les côtes horizontales.

Les crises sont paroxystiques, le plus souvent nocturnes, à début brutal, survenant parfois aussitôt après le contact avec l'allergène. Elles se résolvent spontanément ou sous l'action du traitement, ne laissant aucune séquelle. L'obstruction bronchique est intégralement réversible. Dans la période intercrise, le malade respire tout à fait normalement, il peut même se livrer à des exercices violents, et un auteur cite le cas d'un de ses asthmatiques qui était coureur olympique.

Le classique exemple de l'asthme pollinique met bien en valeur les deux notions capitales de contact avec l'allergène et de réversibilité complète. Ce n'est que pendant la période de pollinisation des graminées, du 15 mai au 15 juillet, qu'un tel malade présente des épisodes dyspnéiques. Le séjour à la campagne, dans les champs, l'aggrave considérablement, alors qu'une croisière en plein océan ferait cesser toute manifestation. Très souvent, les crises surviennent ici dans la journée, et non la nuit, en raison d'une part de la « virulence » des allergènes polliniques, d'autre part de leur abondance diurne dans l'atmosphère. Durant le reste de l'année, le patient vit tout à fait normalement.

Tout aussi net est l'asthme survenant quelques instants après le coucher, et qui peut être en rapport avec une sensibilisation aux plumes de literie ; l'asthme apparaissant lors des contacts avec certains animaux (chats, chiens, cheval). Les poussières de maison engendrent également des crises d'asthme très caractéristiques, pendant le ménage, lors des rangements de grenier, ou plus simplement la nuit.

Sans attendre la résolution spontanée de la crise, il est possible de la faire cesser par l'administration de théophylline, et surtout de corticoïdes, dont l'action rapide, spectaculaire, constitue un véritable test thérapeutique de grande valeur. Par contre, les anti-histaminiques sont pratiquement sans action.

2) Diagnostic clinique

L'âge d'apparition des premières crises d'asthme est très variable. Très souvent, il s'agit de sujets jeunes, mais aussi tout peut commencer beaucoup plus tard. L'interrogatoire du malade est capital et doit être particulièrement soigneux, de même l'interrogatoire de la famille lorsqu'il s'agit d'enfants.

a) L'INTERROGATOIRE :

La date, l'âge et les circonstances du début de la maladie doivent être nettement précisées. Ces premières manifestations sont souvent variables avec l'âge. Chez l'enfant et l'adulte jeune, le début est en règle brutal, la première crise survenant la nuit. Souvent, il est plus progressif chez l'adulte et le sujet âgé. La saison est importante à connaître, mais surtout les événements de la vie du patient à cette période, tels que les problèmes affectifs et sentimentaux, les changements de domicile ou de vie professionnelle, la naissance d'un petit frère ou d'une petite sœur pour un enfant.

Les caractères des premières crises doivent être notés, dans la mesure où le malade en a gardé des souvenirs précis, en particulier horaires et fréquences. Il faudra essayer d'en dégager l'évolution de la maladie jusqu'à la date actuelle où le sujet vient consulter, évolution spontanée ou influencée plus ou moins par les diverses thérapeutiques.

De nombreux renseignements sont nécessaires pour juger de l'état actuel et pour essayer d'en connaître l'étiologie :

- l'horaire des crises, diurnes parfois, mais beaucoup plus souvent nocturnes, réveillant le malade ;
- la fréquence dans la journée, la semaine, le mois, l'année ;
- les conditions particulières de survenue, ainsi certains sujets font des crises seulement sur le lieu de leur travail, ou en contact avec la poussière, avec des animaux, certains produits, ou encore lors de séjours dans des endroits bien précis.

Dans un certain nombre de cas, l'asthme n'est pas isolé et il convient de rechercher les associations possibles. Ces données pourront également être utiles pour le diagnostic étiologique :

- Facteurs infectieux, en premier lieu les bronchites qui ont pu exister avant l'asthme, réalisant de véritables équivalents lorsqu'elles sont fréquentes, en particulier chez l'enfant. Ailleurs, elles apparaissent comme des complications. Les angines, les rhino-pharyngites peuvent également être fréquentes.
- Les rhinites spasmodiques, périodiques ou apériodiques, sont très souvent rencontrées chez les asthmatiques soit avant l'apparition des crises, soit associées, apparues quelques années après. La coexistence n'est pas rare entre des crises d'asthme hivernales et une rhinite pollinique, printanière, à laquelle, en plus, peut s'ajouter une conjonctivite.
- L'eczéma et l'urticaire sont également des « équivalents allergiques » de l'asthme. Classique chez l'enfant est l'eczéma des premiers mois, suivi quelques mois ou années plus tard d'un asthme, tandis que l'eczéma a plus ou moins disparu.
- Les troubles digestifs peuvent avoir une valeur d'orientation, de même que les interventions sur les voies respiratoires supérieures, telle l'amygdalectomie.

Il faudra se renseigner sur les autres antécédents personnels du sujet, maladies graves, accidents, interventions, déficiences connues. Les antécédents familiaux sont systématiquement recherchés dans la mesure où ils peuvent être connus du malade. Enfin, on s'intéressera à l'aspect psycho-somatique et l'aide d'un psychiatre est indispensable pour préciser et apprécier le contexte psychique.

Après cet important interrogatoire, souvent long et devant parfois être repris au cours des consultations ou visites successives, le diagnostic étiologique peut être déjà bien orienté. C'est le cas de l'asthme professionnel, survenant uniquement, du moins au début, sur les lieux et pendant les heures de travail, tel l'asthme à la gomme arabique des imprimeurs, l'asthme à la farine des boulangers, l'asthme des coiffeurs, ou l'asthme professionnel par la pénicilline ou ses sels.

b) L'EXAMEN CLINIQUE :

Il ne doit pas être négligé, bien que présentant souvent moins d'intérêt. Le thorax peut avoir un aspect dilaté ; à l'auscultation, en règle, tout est normal en dehors des crises. Ce n'est qu'à l'occasion de l'une d'elles que l'on pourra retrouver les râles ronflants et sibilants. On recherchera les signes éventuels d'une insuffisance cardiaque ; un examen O.R.L. est à pratiquer presque à titre systématique.

B. — DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES SONT INDISPENSABLES

1) La recherche des éosinophiles

L'éosinophilie est un caractère majeur. Cette recherche se fait à la fois dans le sang où elle chiffre habituellement de 5 à 15 % et dans l'expectoration. Une parasitose éventuelle devra être éliminée. Au besoin, on pourra rechercher l'éosinophilie sur biopsie bronchique au cours d'une bronchoscopie.

2) La bronchoscopie

Rarement pratiquée au cours de la crise, mais à distance. Elle montre la persistance d'une discrète rougeur œdémateuse et permet une biopsie de la muqueuse, qui met en évidence une infiltration éosinophilique de la paroi bronchique.

3) Electro-cardiogramme

L'électrocardiogramme est normal.

4) Exploration fonctionnelle respiratoire

Pratiquée pendant la crise, elle objectiverait un effondrement du V.E.M.S., une modification des volumes pulmonaires dans le sens d'une inflation de la capacité résiduelle fonctionnelle, une augmentation des résistances dynamiques bronchiques. Ces troubles s'améliorent franchement sous aérosol broncho-dilatateur (aleudrine) ou sous corticoïdes, témoignant ainsi de leur labilité.

Pratiquée à distance de la crise, l'exploration fonctionnelle est souvent normale. C'est alors que prend tout son intérêt le test par aérosol d'acétylcholine aux doses liminaires codifiées par Tiffeneau. Il provoque l'apparition d'un syndrome obstructif, témoignant de l'hypersensibilité bronchique. Ce test n'est pas spécifique, à l'opposé du test aux pneumallergènes inhalés qui sera étudié avec l'enquête allergologique.

C. — L'ENQUETE ALLERGOLOGIQUE

L'enquête allergologique est un élément capital et absolument indispensable chez tout malade ayant présenté des crises d'asthme. Elle demande beaucoup de soins et de rigueur, tant dans les méthodes que dans l'interprétation des résultats. L'interrogatoire doit toujours la précéder, afin d'orienter les tests. Les anticorps réagins, donnant une réaction immédiate, seront mis en évidence par différents tests cutanés.

1) Méthodes

Trois méthodes peuvent être utilisées :

- scarification (*scratch test*);
- injection intra-dermique ;
- tests épicutanés (*prick tests*).

La scarification est presque sans danger, mais elle est la moins sensible. L'injection intra-dermique est la plus sensible, mais peut provoquer des réactions dangereuses, elle nécessite l'emploi de doses diluées. Les tests épicutanés sont intermédiaires entre la sensibilité et la sécurité. La technique sera donc différente selon les produits utilisés. Pour les allergènes courants, l'intra-dermo-réaction est certainement la meilleure méthode pratiquée à des concentrations successivement croissantes. Pour les pollens, par exemple, on pourra avoir :

- test à $1/10.000.000$ = négatif ;
- test à $1/1.000.000$ = faiblement positif ;
- test à $1/100.000$ = franchement positif.

On obtient ainsi une échelle de sensibilité cutanée.

Pour les allergènes toxiques, tels que les produits de coiffure (paraphénylène diamine, teintures contenant des persulfates ou la pénicilline), une très grande prudence est nécessaire. On se contentera de déposer le produit sur la peau, préalablement légèrement grattée, et de l'enlever dès l'apparition d'une réaction locale mais surtout générale.

2) Résultats

Les résultats seront observés avec soin sur deux plans : local et général.

La réaction locale est, dans ce cas, immédiate. Dix à vingt minutes après le test, apparaît un œdème pâle et irrégulier, la papule, entouré d'un érythème, le tout disparaissant en quelques heures. Les diamètres de la papule et de l'érythème seront mesurés, le résultat étant le plus souvent exprimé en croix, de + à ++++. Il est toujours nécessaire de surveiller l'évolution ultérieure des tests, afin de déceler une éventuelle positivité anormale semi-retardée ou retardée, en particulier avec les allergènes mycosiques et microbiens. La nature et la concentration des allergènes employés dépend, en premier lieu, de l'interrogatoire, et chez un sujet très sensible, il faudra utiliser des doses très diluées. Un certain nombre d'allergènes sont presque systématiquement uti-

lisés, tels que plume, poussière de maison, moisissures, candidine, extraits microbiens. Selon le contexte, des allergènes plus particuliers et spécifiques pourront être nécessaires.

Dans l'interprétation des tests cutanés, intervient la sensibilité de la peau du sujet : ainsi, chez le jeune enfant, mais surtout chez le vieillard, la positivité peut être très douteuse. De même, sous traitement cortisonique, les tests cutanés pourront être faussement négatifs. Un moyen très simple consiste à faire un test à la plume, concentré au $1/5.000^e$ ou même au $1/500^e$; la très grande majorité des individus sont sensibilisés à cet allergène et présente, à cette concentration élevée, une réaction cutanée positive. Pratiquement sans danger, après un interrogatoire correct, le résultat de ce test permet d'interpréter ceux des autres allergènes ; négatif, il fera douter de la réactivité de la peau.

Cette notion de concentration est également importante pour tous les allergènes, car à une forte concentration, de nombreuses personnes, absolument indemnes de toute manifestation allergique, du moins cliniquement au moment des tests, présentent une réaction cutanée positive sans signification. Pour interpréter valablement les résultats, il faudra donc tenir compte de la concentration, et aura d'autant plus de valeur un test positif à faible concentration.

Mais bien plus encore que la positivité cutanée, c'est la survenue d'une réaction syndromique qui représente l'élément capital dans l'interprétation des tests allergologiques. Cette réaction, survenant dans les quelques heures qui suivent le test, peut être aussi bien d'aggravation que d'amélioration et, pour être valable, il faut qu'elle soit nette et indépendante de tout autre facteur. Sa recherche nécessite un soin particulier, évitant de suggestionner le malade, tout en éliminant les causes d'erreur, telles que changement de thérapeutique, de climat, de mode de vie. Pour préciser si besoin l'existence et la réalité d'une réaction focale, il est possible de recourir à des injections d'essais, par voie sous-cutanée, à dose convenable, mais surtout à des tests de provocation respiratoires par aérosols de pneumallergènes.

3) Tests de provocation respiratoires

Les tests de provocation respiratoires cherchent à mettre en évidence une diminution provoquée du V.E.M.S. et peuvent être réalisés selon deux techniques :

- test par inhalation d'aérosols contenant des quantités connues et croissantes d'allergènes, le plus souvent des pneumallergènes (tels poussières, plumes);
- test cutané ventilatoire, la mesure du V.E.M.S. étant faite avant et après les tests cutanés par voie intra-dermique.

L'intérêt majeur en est la confirmation du rôle étiologique d'un allergène. La méthode par inhalation est la plus courante, elle permet de mesurer le V.E.M.S. après différentes concentrations de l'aérosol en allergène, et ainsi de définir une dose liminaire d'allergène. On exige, en général, une baisse d'au moins 20 % du V.E.M.S. La sensibilité broncho-pulmonaire va le plus souvent de pair avec la sensibilité cutanée mesurée au préalable par les tests, mais parfois peuvent exister des discordances de sens variable. Il est relativement rare de trouver une forte sensibilité pulmonaire, sans sensibilité cutanée au même allergène, mais il est moins rare de constater une nette sensibilisation cutanée, sans sensibilité broncho-pulmonaire. La comparaison entre la sensibilité cholinergique non spécifique et la susceptibilité bronchique spécifique à tel allergène est d'un grand intérêt. Le rapport D.L.A.C. sur D.L.Allergène peut être très élevé chez des asthmatiques jeunes, aux réactions allergiques vives. Il atteint des taux particulièrement importants avec les allergènes dont la réputation dangereuse n'est plus à faire, tels les pollens de graminées. Le résultat des traitements de désensibilisation spécifique dans l'asthme est meilleur quand ce rapport est élevé (44 % de succès dans les cas où il est inférieur à 0,50 ; 58 % dans les cas où il est supérieur à 0,50, d'après R. Wolfrohm).

L'effet ventilatoire de l'intra-dermo-réaction positive aux allergènes a été étudié récemment par plusieurs auteurs. Il consiste à mesurer, là aussi, le V.E.M.S., mais après injection intra-dermique de l'allergène. Ce test, dépourvu de nocivité chez les malades qui ne présentent pas de réactions brutales, présente l'avantage

d'être facile à mettre en pratique, permet un contrôle du traitement de désensibilisation et est spécialement indiqué dans l'asthme avec allergie aux aliments, pour lesquels les intra-dermo-réactions sont positives, et celui avec sensibilisation aux produits chimiques. Néanmoins, il est moins fidèle et moins précis que le test par inhalation.

Une observation personnelle montre l'intérêt de ces tests de provocation par inhalation :

Madame C..., âgée d'une trentaine d'années, est venue consulter pour un asthme apparu six mois auparavant. Depuis près de trois ans, elle est employée comme femme de ménage dans un grand hôtel. Les premiers interrogatoires n'apportent aucune indication particulière ; quant aux tests cutanés, ils font apparaître une positivité à la poussière et aux moisissures, sans réaction focale, même après injections et test de provocations par aérosols. L'interrogatoire est alors repris et il ressort que les crises surviennent surtout les jours où elle nettoie les salles de bain, le produit utilisé étant une poudre détergente du commerce. Un test cutané à ce produit, par simple grattage de la peau et dépôt d'une petite quantité de poudre, était douteux et de spécificité discutable. Il est alors décidé de pratiquer une mesure de V.E.M.S., après inhalation des vapeurs de ce détergent, en se rapprochant des conditions d'utilisation normale. Le test est très nettement positif, aucun doute n'est possible, et elle demande à ne plus faire les salles de bain, ce qui lui est accordé. Depuis, elle ne présente aucune crise d'asthme.

4) Les allergènes responsables

Les allergènes les plus couramment rencontrés sont :

- les plumes et les poussières de maison, pour lesquelles la positivité des tests cutanés est très insuffisante et doit être confirmée par des tests de provocation ;
- les moisissures, dont l'étude est assez difficile, l'asthme fongique vrai est rare, les statistiques oscillent entre 4 et 9 % ;
- la candidine, plus fréquente que les moisissures, peut donner des réactions de type I ;
- les pollens, le diagnostic en étant souvent plus facile ;
- les allergènes microbiens ne donnent pas en règle de réaction de type I ;

- la laine, la farine, les extraits de foin, les squames et les extraits de poils d'animaux donnent typiquement des réactions immédiates ;
- par contre, d'autres allergènes ne sont que rarement en cause dans ce mode de réaction : épidermophyton, trichophyton, colibacille et protéus ;
- la responsabilité des allergènes alimentaires est assez rare dans l'asthme, sauf chez l'enfant. Les tests cutanés ne sont guère pratiqués, bien qu'il existe des extraits utilisables par scarification ou intra-dermo-réaction. Le plus souvent, lorsqu'un aliment est suspecté, on procède à une enquête par suppression et réintroduction de cet aliment : c'est la méthode de Rinkel ; elle demande beaucoup de temps, de patience et une collaboration active du sujet souvent difficile à obtenir.

D. — EVOLUTION

1) Immédiate

La crise, dont l'intensité peut être variable, cède spontanément, mais beaucoup plus rapidement sous l'action du traitement par théophylline ou corticoïdes. Dans l'immédiat, les crises peuvent se reproduire avec une fréquence variable, contrariant plus ou moins les activités du malade. Dans certains cas, sans traitement, les crises récidivent chaque jour, ou même plusieurs fois par jour, pendant une période donnée, réalisant ainsi l'attaque d'asthme.

2) A distance

L'évolution à distance est imprévisible en l'absence de traitement. Très exceptionnellement, les crises disparaissent spontanément et définitivement. Ailleurs, elles sont séparées par des intervalles de rémission plus ou moins prolongées : semaines, mois, voire années.

Souvent, l'évolution se fait vers l'aggravation, les crises deviennent plus fréquentes et plus intenses, les surinfections surviennent

très souvent, pouvant aboutir, chez ce sujet déjà fragilisé, à une insuffisance respiratoire chronique par bronchopathie obstructive irréversible. Ailleurs, des complications vont venir s'ajouter ; nous les reverrons dans un chapitre qui y sera spécialement consacré.

Le traitement doit éviter une telle évolution, ainsi que prévenir les complications, dans la mesure du possible. Grâce à lui, on peut obtenir soit une guérison, soit une stabilisation, les crises étant espacées et peu intenses, ne gênant guère les activités du malade. Ainsi, en général, l'asthme allergique vrai ne représente pas une maladie très grave, lorsqu'il ne se complique pas.

E. — TRAITEMENT

Le traitement de l'asthme, à lui seul, nécessiterait une étude complète. Les principales méthodes et leurs indications seront seulement rappelées ici.

1) Traitement de la crise

Lorsque survient une crise, plusieurs thérapeutiques sont utilisables ; parmi les principales, citons :

- la théophylline et ses dérivées, par voie rectale ou parentérale, est rapidement efficace ;
- les corticoïdes, par voie buccale ou générale, sont parfois nécessaires, leur activité est souvent spectaculaire. Une dose suffisante doit être employée ;
- l'aleudrine et ses équivalents, par aérosols, sont également des thérapeutiques souvent spectaculaires, mais le malade, séduit par l'effet rapide, peut s'y habituer et devenir un véritable « drogué ».

2) Traitement au long cours

Beaucoup plus complexe, il est pourtant indispensable et capital, afin d'éviter l'apparition de graves complications. Ni la théophylline, ni les corticoïdes ne sont inoffensifs s'ils sont pris régulièrement, tous les jours, pendant des années. Leur usage doit

être réservé aux seules crises pouvant survenir malgré un traitement de fond correct. Pour ce traitement de fond, on pourra utiliser :

- la psychothérapie et les sédatifs, si besoin ;
- le traitement anti-infectieux, afin d'éviter les surinfections, causes fréquentes d'aggravation ;
- les cures thermales et climatiques ;
- mais surtout, le seul traitement véritablement spécifique actuellement, la *désensibilisation*, à laquelle d'ailleurs pourront s'associer les thérapeutiques précédentes, comme adjuvant.

3) La désensibilisation spécifique

L'enquête allergologique complète a mis en évidence les divers allergènes présumés responsables.

Leur éviction, si elle est possible, est la mesure la plus radicale, sinon la désensibilisation spécifique est entreprise. Le tableau suivant indique les résultats à espérer en fonction des différents critères diagnostiques recueillis pour un allergène donné.

Interrogatoire	Tests cutanés	Aérosols ou injections de provocation	Résultat à espérer
+	+	+	Bon
+	+	-	souvent nul parfois bons
+	-	+	Bon
+	-	-	Nul
-	+	+	Bon
-	+	-	Nul

Actuellement, le mécanisme de la désensibilisation s'explique par l'apparition d'anticorps bloquants, se fixant sur les sites spécifiques de l'antigène et empêchant ainsi la réaction antigènes-

anticorps de se produire. Les mécanismes intimes restent encore à connaître, et leur connaissance permettrait certainement une plus grande efficacité des traitements.

Plusieurs techniques de désensibilisation sont utilisables :

- désensibilisation à doses progressivement croissantes, de type pré-saisonnier ;
- désensibilisation à doses minima, type co-saisonnier.

Plusieurs types de produits peuvent être utilisés :

- extraits aqueux ;
- extraits retards.

Le traitement de désensibilisation pollinique sera pris comme exemple.

a) TRAITEMENT CO-SAISONNIER, A DOSES MINIMA :

Cette méthode est assez efficace, mais moins que le traitement pré-saisonnier, et elle expose à de vives réactions.

b) TRAITEMENT PRÉ-SAISONNIER :

Avec les allergènes aqueux, le traitement débute en septembre-octobre, à raison de une à deux injections sous-cutanées par semaine, à dose progressivement croissante, et il se termine au moment de l'apparition des pollens. Habituellement, le malade est amélioré nettement dès la première année ; parfois, il faut attendre deux ou trois ans pour obtenir une guérison. Toutefois, des rappels seront très souvent nécessaires après une ou deux années d'interruption. Par cette méthode, on risque des réactions syndromiques si la dose injectée est trop forte.

Avec les allergènes retards, ce risque est beaucoup moindre et les servitudes liées à la longueur du traitement peuvent être allégées. L'allergène est extrait par une solution de pyridine et précipité par l'alun dans la méthode Allpyral. Un autre produit presque identique est connu sous le nom de Suspall. Les injections sous-cutanées sont d'abord pratiquées à un rythme hebdomadaire pendant un mois, puis à un rythme bimensuel, le nombre d'injections étant de l'ordre de 10 à 15. Le traitement est interrompu au début de la période de pollinisation.

Pour les autres allergènes, des méthodes semblables peuvent être utilisées. L'allergie à la poussière, confirmée par les différents tests, bénéficiera soit d'un traitement par extraits aqueux, soit d'un traitement par extraits retards (Allpyral, Suspal, ou plus récemment poussière absorbée sur hydroxyde d'alumine). La concentration de début sera déterminée en fonction des tests cutanés. En général, on détermine la dose seuil, et le traitement est commencé avec une dose de 10 ou 100 fois moins concentrée.

Pour les allergènes mycosiques, les extraits aqueux sont plus souvent utilisés, de même pour les allergènes plus particuliers tels la laine, les squames et poils d'animaux.

Par injections successives à doses croissantes, en étudiant chaque fois les réactions syndromiques, on peut arriver à trouver la dose permettant la stabilisation pendant une période plus ou moins longue. Deux possibilités se présentent ensuite : soit l'augmentation systématique des doses, soit l'augmentation prudente et très modérée, associée à l'espacement des injections.

Cette désensibilisation spécifique nécessite beaucoup de soins, la coopération du malade, l'étude des réactions syndromiques en cours de traitement. Une aide psychothérapique peut être souvent bénéfique et utile ; en cas de crise, il sera nécessaire de recourir aux traitements palliatifs. Mais lorsque l'indication a été bien posée, c'est-à-dire la responsabilité de l'allergène nettement confirmée, lorsque le traitement est régulièrement suivi, le résultat est en général très bon, le malade pouvant mener une existence tout à fait normale.

4) Traitement nouveau : le chromoglycate

Très récemment, une nouvelle substance a été expérimentée dans l'asthme extrinsèque : le *chromoglycate*. Le traitement préalable d'animaux, par ce produit, a montré une inhibition de la libération des médiateurs induits par la réaction de type I et peut-être même leur formation. Les premiers résultats obtenus en thérapeutique humaine semblent très favorables. Du fait même de son mode d'action, il ne peut être efficace que s'il existe une réaction immédiate, c'est-à-dire dans l'asthme extrinsèque.

II. — L'asthme intrinsèque ou non atopique

Chez une grande partie des asthmatiques, évaluée en moyenne de 40 à 50 pour 100 malades, aucun allergène ne peut être mis en évidence. Par contre, de multiples causes ont été décrites, qui toutes aboutissent au même tableau clinique, c'est-à-dire à des crises dyspnéiques paroxystiques asthmatiques. Le tableau diffère cependant de celui de l'asthme allergique vrai.

A. — ETUDE CLINIQUE

Très souvent, ces malades sont plus âgés ; leurs crises commencent vers l'âge de quarante ans ou plus. Elles sont typiques, nettement paroxystiques, du moins au début. Dans les antécédents, on retrouve très souvent une polypose nasale et une sensibilité aux médicaments, en particulier à l'aspirine.

A ce groupe d'asthmatiques, Rackemann, en 1947, a donné le nom d'intrinsèques, signifiant ainsi qu'aucune cause allergique précise, qu'aucun anticorps ne peut être mis en évidence par nos méthodes actuelles. La physio-pathologie est la même que dans l'asthme extrinsèque, et la base commune apparaît être la déficience des récepteurs bêta-adrénergiques.

Les facteurs invoqués à l'origine de ces asthmes sont très divers, mais une particularité domine, l'enquête allergologique est négative.

B. — EXAMENS COMPLEMENTAIRES ET RECHERCHE ETIOLOGIQUE

1) L'éosinophilie

Elle est souvent élevée, dépassant 15 %. L'exploration fonctionnelle pulmonaire montre un bronchospasme réversible et la sensibilité à l'acétylcholine est très grande.

2) L'enquête allergologique

Elle doit être effectuée avec le plus grand soin, après un interrogatoire complet. Fait capital, elle reste entièrement négative, aucune réaction focale n'est retrouvée, aucun test de provocation respiratoire n'est positif.

3) Autres facteurs étiologiques

Des facteurs étiologiques divers peuvent être notés à l'interrogatoire :

- facteur psychique ;
- facteur héréditaire ;
- facteur infectieux ;
- facteurs mal déterminés : froid, changement d'altitude, troubles endocriniens, efforts.

Leur importance respective est très inégale.

a) LE FACTEUR HÉRÉDITAIRE :

L'étude en est très difficile, car elle fait appel à des recherches de grande envergure, de longue durée, et qui devraient tenir compte, non seulement des malades connus, mais aussi des malades latents. Aucune preuve formelle n'a été apportée jusqu'à présent à l'hypothèse d'une transmission héréditaire de l'asthme.

Sur le plan génétique :

- L'anomalie ne porte pas sur un seul gène.
- Elle peut être multi-factorielle, puisque les influences du milieu contribuent à modifier partiellement ou fondamentalement l'aspect de la maladie, mais elle est alors d'autant plus difficile à prouver.

On peut donc envisager l'état asthmatique soit comme une mutation somatique qui peut être ou non héréditaire, soit comme le résultat d'une sorte d'adaptation analogue à la production de la résistance aux médicaments, des bactéries.

b) LE FACTEUR PSYCHIQUE :

L'intervention du psychisme dans l'évolution de la maladie asthmatique est une évidence clinique. Ce facteur a une importance essentielle.

Il est classique de rappeler l'auto-observation de Trousseau dans son magistral ouvrage des « Cliniques médicales de l'Hôtel-Dieu », paru en 1882. Irrité contre son cocher qui, pensait-il, lui volait de l'avoine, il exigea que celui-ci mesure devant lui une réserve de cette céréale. La faible quantité de poussière dégagée suffit pour déclencher chez lui une crise d'asthme. Mais il s'était déjà trouvé au milieu de quantités bien plus importantes de poussière sans avoir de crises semblables. Sous l'influence de l'émotion et de l'irritation, une cause très petite en elle-même avait agi sur lui avec une excessive intensité.

Le fond mental des asthmatiques est assez particulier. Ce sont généralement des sujets hyperémotifs, anxieux, phobiques, possédant peu de recul vis-à-vis de la réalité extérieure et ayant conservé une relation très asservie à l'image maternelle.

La maladie représente pour le malade une véritable défense destinée, d'une part à lui permettre de se placer en situation de plaignant sollicitant la bienveillance de sa famille et du médecin, et d'autre part à substituer une angoisse physique rapportée consciemment à des agents externes ou à des causes organiques internes, à une angoisse psychique insupportable, née de la pérennisation de situations conflictuelles infantiles.

c) LE FACTEUR INFECTIEUX :

Il s'agit surtout des infections des voies aériennes supérieures, essentiellement des infections répétées de l'enfant et de l'adulte jeune. On a pensé que l'infection fragilisait la muqueuse, qui répondrait alors par une réaction allergique à un allergène jusque-là demeuré latent.

En fait, on pense actuellement, qu'à l'occasion d'un bêta-bloque, l'infection constitue un stimulus des alpha-récepteurs, déterminant l'apparition de crises d'asthme par un mécanisme non immunologique, puisque les allergènes bactériens ne donnent pas lieu, expérimentalement, à des réactions de type anaphylactique.

d) LES AUTRES FACTEURS :

Le même mécanisme s'applique aux divers autres facteurs, climatiques, physiques ou endocriniens.

4) Différences entre asthme extrinsèque et asthme intrinsèque

Les principales différences entre l'asthme extrinsèque et l'asthme intrinsèque sont résumées dans le tableau suivant.

	Asthme atopique ou extrinsèque	Asthme non atopique ou intrinsèque
Age de survenue	Enfance à adulte jeune.	Sujets adultes et âgés.
Clinique	Syndrome dermo-respiratoire, eczéma infantile, rhinite, asthme, longue histoire de manifestations allergiques.	Asthme et rhinite, souvent polypose nasale.
Autres caractères	Eosinophilie jusqu'à 10 - 15 %.	Eosinophilie souvent à 15 % et plus.
Agents causals identifiés	Aliments dans l'enfance puis allergènes inhalés.	Sensibilité fréquente aux médicaments, particulièrement à l'aspirine.
Réponse aux médications palliatives	Bonne dans l'ensemble.	Devient réfractaire.
Pronostic	Bon (vital) Bon contrôle des symptômes.	Mauvais : tendance à l'évolution vers une insuffisance respiratoire obstructive. Grosse proportion de décès dans les années qui suivent la survenue des symptômes.

C. — EVOLUTION

L'évolution de l'asthme intrinsèque est en règle nettement plus grave que celle de l'asthme extrinsèque. Dans le tableau précédent, nous pouvons remarquer que les traitements palliatifs usuels sont

beaucoup moins actifs, et deviennent même rapidement inactifs. Il est nécessaire de recourir à la corticothérapie, les crises devenant de plus en plus longues et intenses.

Les complications sont particulièrement fréquentes et ce sont le plus souvent ces asthmes qui évolueront vers la dyspnée permanente avec paroxysmes ou qui présenteront des états de mal ou des infiltrats pulmonaires. De même, les surinfections fréquentes aboutiront rapidement au tableau de la bronchopathie obstructive irréversible, avec insuffisance respiratoire chronique. Il s'agit donc d'une forme nettement plus grave que l'asthme extrinsèque, d'autant qu'aucun traitement étiologique valable ne peut lui être opposé.

Plus récemment, Rackemann a même constaté que, si l'on suit pendant plusieurs années des cas d'asthme extrinsèque, un certain nombre devenait du type intrinsèque, et il n'était plus possible alors de préciser l'allergène en cause.

D. — TRAITEMENT

Les thérapeutiques palliatives usuelles voient leur action diminuer rapidement et les corticoïdes seront souvent employés, de même que les aérosols de type aleudrine. Ces asthmes seront souvent « drogués ».

Quant au traitement de fond, en l'absence d'étiologie prouvée, il est presque impossible. Bien entendu, aucune désensibilisation n'est justifiée, puisque aucun allergène n'est retrouvé. Lorsque les facteurs psychiques semblent dominer, on pourra s'aider d'une psychothérapie et de sédatifs. Au contraire, lorsque les facteurs infectieux dominant, il sera utile d'instituer un traitement antibiotique actif dès la moindre poussée, et même on pourra envisager une antibiothérapie discontinue préventive, en raison du risque majeur de complications.

E. — OBSERVATION

Nous citerons une de nos observations afin d'illustrer cet asthme intrinsèque, dont beaucoup de mécanismes sont encore totalement inconnus :

Monsieur Ma... Gérard, quarante-deux ans, est venu consulter pour un asthme, dont les premières crises remontent à l'âge de vingt ans. Ces premières crises semblaient survenir seulement lors des efforts, elles étaient très espacées, quelques-unes seulement dans l'année.

En décembre 1969, à la suite d'une grippe, les crises réapparaissent et deviennent beaucoup plus fréquentes, quotidiennes, le soir. L'interrogatoire ne permet pas de retrouver une cause évidente ; quant à la recherche des éosinophiles, elle est négative.

Une enquête allergologique complète est effectuée ; sur le plan cutané, le test à la poussière est positif immédiatement et sur le mode retardé. La réaction focale, par contre, ne peut être nettement prouvée.

On peut donc classer cet asthme dans la catégorie des asthmes intrinsèques, puisque aucun allergène n'est retrouvé.

III. — Equivalents de l'asthme

Après avoir étudié les deux tableaux principaux de la maladie asthmatique, il est nécessaire de signaler l'existence d'états que l'on pourrait qualifier d'asthmes infra-cliniques, ou asthmes latents.

Cela se rencontre par exemple chez des sujets présentant une rhinite ou une toux spasmodique, ou encore un eczéma. Ces manifestations sont fréquemment allergiques et des examens plus poussés peuvent mettre en évidence une hyperréactivité des bronches dans certains cas et, ce, sans qu'aucune crise soit cliniquement décelable. C'est ainsi qu'à la bronchoscopie, ou au cours d'un broncho-lipiodol, certains auteurs (dont M. Turiaf) ont constaté l'existence d'une tendance à la broncho-constriction. De même, le test fonctionnel respiratoire à l'acétylcholine montre une grande sensibilité à ce produit.

Ces sujets semblent donc bien avoir un asthme latent, qui peut s'extérioriser à un moment donné, ou d'emblée se compliquer.

Nous terminerons ce chapitre en précisant, qu'actuellement, les deux tableaux cliniques décrits sont rattachés par deux points communs :

- caractère paroxystique des crises ;
- déficience ou blocage des récepteurs bêta-adrénergiques, induisant une hyperréactivité bronchique.

C'est à ces deux tableaux qu'il faut réserver le terme « d'asthme », qu'il soit extrinsèque ou intrinsèque. Les autres manifestations dyspnéiques pouvant survenir chez ces sujets constituent des complications et feront l'objet du chapitre suivant.

TROISIEME CHAPITRE

LES COMPLICATIONS DE L'ASTHME

Au cours de l'évolution de l'asthme, peuvent survenir diverses complications. Leur caractère commun est la modification de la dyspnée, qui devient soit prolongée, soit permanente avec paroxysmes. L'étude de nos observations et des travaux récents nous amène à penser que ces « asthmes à dyspnée permanente ou prolongée » sont en fait le témoin de véritables complications par des antigènes agissant sur un mode différent de la réactivité normale de l'asthmatique. Nous allons étudier successivement :

- les complications avec réaction de type III ;
- les complications avec réaction de type IV ;
- les autres complications.

I. — Complications liées à une sensibilité de type III

Ces manifestations, liées à ce mode de réaction, ont été particulièrement étudiées par les travaux de Pepys. Elles peuvent survenir à la fois chez l'asthmatique et le non-asthmatique. Les plus connues sont le poumon de fermier (*Farmers lung*) et l'aspergillose pulmonaire. Le tableau commun en est la pneumopathie

interstitielle d'hypersensibilité que nous allons décrire, d'abord lorsqu'elle survient chez un sujet non asthmatique, ensuite lors de sa survenue chez un asthmatique.

A. — PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES D'HYPERSENSIBILITE

Chez les sujets non asthmatiques, une sensibilisation de type III peut survenir, donnant alors une pneumopathie d'un type bien particulier. Ces pneumopathies sont liées à l'inhalation d'antigènes organiques et une des mieux connues est la maladie du poumon de fermier (*Farmers lung*).

1) Aspects cliniques

Les aspects cliniques ne sont pas très spécifiques, ce qui explique que l'étiologie de ces affections soit restée longtemps méconnue et confondue avec l'asthme. Le délai d'exposition, entre le premier contact avec l'allergène et l'apparition des troubles, est très variable, souvent long, de plusieurs années. Trois formes ont été individualisées : aiguë, subaiguë et chronique.

a) FORME AIGUE :

La plus évocatrice, elle se rencontre en hiver. Six à huit heures après la manipulation de foin moisi, surviennent brusquement une dyspnée, une impression de malaise général avec fièvre, frissons, toux. Quelques cas d'hémoptysie ont été rapportés. L'auscultation perçoit, aux deux bases, des râles fins, crépitants ; la radiographie pulmonaire permet d'observer une image réticulo-micro-nodulaire ou parfois des opacités nuageuses disséminées.

Spontanément, ces manifestations s'amendent en deux à trois jours, mais peuvent se reproduire en cas de nouvelle exposition antigénique. Le rapprochement entre l'exposition et les manifestations apparues six à dix heures plus tard n'est pas toujours fait, rendant le diagnostic difficile. La radiographie peut être tout à fait normale, car les images sont fugaces et peuvent s'atténuer rapidement.

b) FORME SUBAIGUE :

Survenant soit d'emblée, soit après quelque temps d'évolution, les épisodes en sont plus prolongés et non entièrement résolutifs. Ce sont des formes intermédiaires entre les formes aiguës et chroniques.

c) FORME CHRONIQUE :

Plus rare, le diagnostic en est aussi souvent plus difficile, car tout se résume à une insuffisance respiratoire chronique, d'installation progressive. La notion de phénomènes aigus dans les antécédents est essentielle, mais non constante, et souvent cette dyspnée d'effort semble primitive. Les radiographies montrent inconstamment des opacités réticulo-micro-nodulaires ; la bronchoscopie et la biopsie bronchique n'apportent aucun élément pour le diagnostic. L'évolution en est souvent grave, les complications de cette insuffisance respiratoire chronique sont fréquentes.

2) Examens complémentaires

Ils sont indispensables au diagnostic :

— La vitesse de sédimentation est accélérée.

— Il existe une hyperleucocytose neutrophile, mais en règle pas d'hyperéosinophilie.

— L'exploration fonctionnelle respiratoire est de grande valeur, objectivant un syndrome restrictif constant. La capacité vitale et la capacité totale sont diminuées ; le rapport de Tiffeneau reste normal ; les compliances statiques et la diffusion du CO sont également diminuées. Parfois, un syndrome obstructif modéré peut être associé, avec légère diminution du rapport de Tiffeneau, mais sans modification par l'aleudrine ou l'acétylcholine. L'étude immunologique est l'élément capital du diagnostic, permettant de mettre en évidence des anticorps précipitants circulants par deux techniques : la diffusion simple en gel, ou l'immuno-électrophorèse, plus précise. La présence d'arcs de précipitation apporte la preuve de l'existence d'une réaction de type III, semi-retardée, et confirme la nature de l'antigène.

— Les tests cutanés ne sont pas toujours fidèles. Typiquement, la réaction immédiate est négative ; par contre, la positivité est nette après six à huit heures. Certains allergènes, tels ceux du poumon de fermier, entraînent une irritation locale, faussant les résultats.

— Les tests de provocation par aérosols permettent d'affirmer la responsabilité des allergènes en cause. Ils sont particulièrement fidèles dans les formes aiguës, où l'inhalation d'extraits antigéniques dilués reproduit les symptômes de la maladie dans un délai de six à dix heures.

— L'anatomie pathologique de ces affections a été précisée par des biopsies pulmonaires chirurgicales. L'aspect histologique est celui d'une pneumopathie interstitielle, le plus souvent diffuse. Les septa alvéolaires sont épaissis par un infiltrat inflammatoire dont les cellules réalisent des formations granulomateuses ou folliculeuses de type sarcôïdien. La présence d'histiocytes spumeux est de grande valeur pour le diagnostic.

3) Les allergènes responsables

Dans le poumon de fermier, Pepys a montré que l'allergène responsable était un actinomycète thermophile, *Thermopolyspora polyspora*, contenu dans le foin moisi. Après étude immuno-électrophorétique, Pepys, sur 200 cas, a retrouvé :

- 91 % de résultats positifs chez des sujets malades ;
- 17 % de résultats positifs chez des sujets exposés, mais non malades ;
- 7 % de résultats positifs chez des sujets normaux.

Les 10 % de malades à sérologie négative posent quelques problèmes : déficience de la technique utilisée, sensibilisation à un autre allergène plus précis, ou peut-être même mécanisme immunologique différent.

Dans la maladie des éleveurs d'oiseaux, la recherche de précipitines est constamment positive.

Dans la maladie des champignonnistes, a été retrouvée la responsabilité d'une moisissure : actinomyces thermophile.

Dans la maladie des écorceurs d'érables, ou coniosporose, l'allergène responsable est constitué par les spores de *coniosporium*, champignon poussant entre l'écorce et le tronc.

Plus particulière est la pneumopathie des priseurs de post-hypophyse, observée chez les malades atteints de diabète insipide et inhalant de la poudre de post-hypophyse à titre thérapeutique.

La liste est longue des allergènes responsables de ces pneumopathies qui présentent un intérêt médico-légal, car il s'agit souvent d'expositions consécutives au travail qui pourront être reconnues et indemnisées au titre des maladies professionnelles.

En dehors des allergènes professionnels, ce sont les autres types de moisissures qui sont les plus fréquemment rencontrés, et en particulier l'aspergillose et la candidose, sous nos climats.

B. — LA SURVENUE DE CES MANIFESTATIONS LIEES A UNE REACTION DE TYPE III CHEZ UN ASTHMATIQUE

Chez l'asthmatique, ces manifestations peuvent donner :

- 1° En raison du bêta-blocage, une réaction asthmatique vraie.
- 2° Dans un certain nombre de cas, successivement une réaction immédiate et une réaction semi-retardée, c'est-à-dire une crise d'asthme à dyspnée prolongée, avec infiltrats pulmonaires et même éventuellement une pleurésie.

Un des exemples les plus représentatifs est l'aspergillose, l'*aspergillus* étant l'élément le plus répandu sous nos climats et dont le diagnostic peut être fait soit par la découverte d'éléments mycéliens dans l'expectoration, soit par la mise en évidence de précipitines spécifiques.

Cliniquement, chez des sujets asthmatiques, atopiques ou non atopiques, après quelque temps d'évolution, la dyspnée se modifie. Les crises deviennent plus prolongées, plus intenses et, fait capital, la radiographie pulmonaire permet de déceler une image d'infiltrat ou une image réticulo-nodulaire.

C. — COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC D'UNE SENSIBILITE DE TYPE III CHEZ L'ASTHMATIQUE

Quatre moyens sont à notre disposition :

- 1° Les caractères cliniques de la dyspnée.
- 2° La recherche minutieuse de l'exposition à un éventuel allergène pouvant donner lieu à la formation de précipitines.
- 3° La présence d'infiltrat ou d'épanchement pleural qui n'existent pas chez l'asthmatique pur.
- 4° La présence d'arcs de précipitations à l'immuno-électrophorèse, alors que les tests cutanés sont souvent en défaut.

D. — TRAITEMENT

Pendant les crises, la corticothérapie peut être utilisée et amène rapidement la cédation des troubles dyspnéiques.

Le traitement de fond, par contre, repose sur :

- l'éradication de l'allergène, en soustrayant le malade à son inhalation, professionnelle ou autre ;
- la destruction de l'allergène, en utilisant les médications antifongiques, notamment pour l'aspergillose.

On peut ainsi espérer le retour des manifestations asthmatiques à ce qu'elles étaient précédemment, voire leur disparition si l'asthme était infra-clinique.

E. — OBSERVATION PERSONNELLE

Une observation personnelle d'asthme aspergillaire, compliqué d'infiltrats pulmonaires, illustre ces faits :

Cette malade, Madame G..., née en 1896, est allée consulter en 1952 pour des crises d'asthme très violentes, apparues à la suite d'une anesthésie.

Aucun bilan allergologique n'a été fait à cette époque. Un traitement général et palliatif a fait cesser les crises. En 1954, elle revient pour

un infiltrat pulmonaire sous-claviculaire droit, avec éosinophilie sanguine à 14 % et nombreux éosinophiles dans l'expectoration. Le traitement antibiotique et cortisonique fait disparaître toute anomalie. Mais en 1956, de nouveau apparaît un infiltrat qui, malgré le traitement, récidive régulièrement une ou deux fois par an, jusqu'en 1967. Entre les épisodes d'infiltrats, les crises d'asthme persistent toujours.

En 1967, au cours d'un bilan allergologique, les tests cutanés montrent une sensibilité très nette à *Aspergillus*, à la fois sur le mode immédiat et semi-retardé. La recherche de précipitines spécifiques met en évidence de nombreux arcs de précipitation. Un traitement spécifique est mal supporté et on essaye une désensibilisation, afin de supprimer ou du moins de diminuer les crises d'asthme. Après quelques difficultés de dosage, un résultat très satisfaisant est obtenu, les crises d'asthme sont pratiquement disparues ; par contre, les infiltrats sont toujours récidivants et nécessitent à cette occasion une antibiothérapie et une corticothérapie.

Cette observation montre l'existence, d'une part d'un asthme d'origine aspergillaire, et d'autre part d'une complication à type d'infiltrats pulmonaires, par sensibilisation sur le mode III.

II. — Complications liées à une sensibilisation de type IV

Ce sont de loin les complications les plus fréquentes et les plus graves de la maladie asthmatique, presque toujours en rapport avec une sensibilisation à des allergènes microbiens ou mycosiques, que celle-ci soit liée à la présence des corps figurés ou de leurs toxines.

1) Chez un sujet non asthmatique

Les complications respiratoires, liées au phénomène d'hyper-sensibilité retardée, existent chez des sujets non asthmatiques, une de leur traduction les plus fréquentes étant la présence des réactions inflammatoires et spasmodiques bronchiques au cours des bronchopathies obstructives chroniques. Il s'agit de réactions retardées très prolongées, survenant au cours des épisodes de surinfection microbienne.

2) Chez l'asthmatique

Comme les antigènes responsables des manifestations de type III, les allergènes microbiens ou mycosiques peuvent entraîner deux types de réactions :

a) Soit la survenue d'un asthme pur, par un mécanisme de stimulation non spécifique ; c'est alors une forme d'asthme intrinsèque qui ne répond pas à un mécanisme immunologique.

b) Soit l'association de manifestations asthmatiques et de manifestations en rapport avec une hypersensibilité de type IV. Cet asthme à dyspnée permanente, avec recrudescences paroxystiques, peut survenir d'emblée, mais en réalité, l'interrogatoire précis permet de retrouver très souvent des équivalents de l'asthme, tels que rhinites spasmodiques, eczéma, toux spasmodiques, ou encore des épisodes infectieux à répétition dans les années précédentes ; l'asthme était latent, non extériorisé, et la complication est survenue apparemment d'emblée. Dans d'autres cas, les crises d'asthme paroxystiques deviennent progressivement plus prolongées, et très souvent, à la suite d'un épisode infectieux saisonnier, le malade accuse une modification encore plus sensible, sous la forme d'une dyspnée permanente, avec paroxysmes.

A. — CLINIQUEMENT

Un asthme extrinsèque peut se compliquer ainsi, mais il s'agit plus particulièrement d'une complication fréquente dans les asthmes intrinsèques. Après un temps d'évolution variable, la dyspnée se modifie plus ou moins brutalement, elle devient permanente. Fait capital, sur ce fond dyspnéique continu, surviennent des paroxysmes, fréquemment nocturnes ou vespéraux, dont les caractères importants sont :

- l'apparition spontanée, en dehors de tout effort ou de toute poussée infectieuse ;
- la durée variable, mais ne dépassant pas, en règle, quelques heures, suivie de retour au fond dyspnéique permanent.

L'interrogatoire fera préciser les antécédents asthmatiques : l'ancienneté, le caractère des crises, les causes déclenchantes éventuelles, enfin le type d'asthme, intrinsèque ou extrinsèque. Ceci n'est possible que dans la mesure où le malade se souvient parfaitement de ses premières crises, et où l'asthme a été complètement exploré sur le plan allergologique. Facile lorsqu'il s'agit de malades déjà suivis, le problème est beaucoup plus difficile lorsque les malades consultent seulement lors de l'apparition de la dyspnée permanente. Les caractères de cette dyspnée permanente et son mode d'installation seront recherchés avec soin :

- début brutal ou progressif ;
- dyspnée permanente intense, ou au contraire modérée, n'interdisant pas une activité sub-normale ;
- crises paroxystiques surajoutées, d'intensité et de durée variable ;
- évolution stationnaire ou aggravation progressive.

Très souvent ces malades toussent, mais ne ramènent qu'une expectoration muqueuse, parfois muco-purulente si une infection est surajoutée. L'auscultation permet d'entendre à la fois des râles bronchiques et des sibilants. Les examens complémentaires et l'enquête allergologique sont indispensables au diagnostic.

B. — EXAMENS COMPLEMENTAIRES

L'éosinophilie est variable, souvent élevée lorsque auparavant existait un asthme intrinsèque.

L'exploration fonctionnelle pulmonaire montre un syndrome obstructif important, mais sous l'action d'un aérosol d'aleudrine, le bronchospasme est réversible, sinon totalement, du moins en grande partie. Le test à l'acétylcholine confirme l'hypersensibilité des bronches.

L'enquête allergologique est un examen indispensable pour mettre en évidence une réaction retardée de type IV. Cette enquête sera complète, pratiquée avec tous les allergènes habituels, mais surtout les allergènes bactériens et mycosiques. La lecture

doit être faite à la fois dans l'immédiat, quatre à six heures après et surtout après vingt-quatre et quarante-huit heures. Les tests sont pratiqués par intra-dermo-réaction avec des doses suffisamment diluées pour ne pas entraîner de risques d'aggravation, surtout avec les allergènes microbiens.

Plusieurs résultats peuvent être obtenus :

1° Une sensibilité immédiate cutanée à certains pneumallergènes, telle la poussière, mais sans réaction focale, simple témoin d'une sensibilisation antérieure.

2° Essentiellement, une réaction cutanée positive retardée avec les allergènes bactériens ou mycosiques. Là encore, il est absolument indispensable que survienne une réaction syndromique, d'amélioration ou d'aggravation. En son absence, il faudra refaire le test à une concentration supérieure. Seule la réaction focale permet d'affirmer que le test est positif. Pour une enquête valable, le malade ne doit pas être sous corticothérapie, sinon, il faut essayer de l'interrompre progressivement, pendant la durée des tests, les résultats risquant d'être faussement négatifs. De même, on s'abstiendra de toute modification du traitement, afin d'éviter d'avoir des tests faussement positifs. Les tests de provocation par aérosols sont peu pratiqués avec les allergènes bactériens. Une méthode indirecte permet également de mettre en évidence une allergie retardée : le test de transformation lymphoblastique, réalisé sur le sérum du sujet et sans risque pour le malade.

C. — LES ALLERGENES ET LES PROBLEMES ETIOLOGIQUES

Deux sortes d'allergènes sont le plus souvent rencontrés :

- les allergènes microbiens : le streptocoque est très fréquent, puis le staphylocoque, le pneumocoque, le vaccin C.C.B. Pasteur, mélange de germes, le colibacille, le protéus, les *neisseria* ;
- les allergènes mycosiques et essentiellement le *Candida albicans* (candidine).

D. — EVOLUTION

Sans traitement, l'évolution est grave, car la tendance spontanée à la régression est rare. Au contraire, la dyspnée va s'aggraver, devenir de plus en plus intense, rendant le malade inapte au moindre effort. On peut donc dire que si l'asthme pur ne pose pas de problèmes thérapeutiques particuliers, les complications par hypersensibilité de type IV créent une situation très sévère. Ce sont ces asthmes qui sont couramment traités par corticothérapie continue, avec plus ou moins de succès, créant une situation très invalidante pour le malade et l'exposant à la longue à une broncho-pathie obstructive chronique, avec insuffisance respiratoire rapide et sévère. Un traitement correct et bien suivi doit éviter à tout prix cette évolution.

E. — TRAITEMENT

Dans le cas de cette dyspnée permanente, les thérapeutiques palliatives usuelles, telles les théophyllines, sont certes actives, surtout par voie parentérale, mais bien insuffisantes. Elles ne permettent pas de calmer la dyspnée. Les corticoïdes sont beaucoup plus efficaces, surtout à dose forte ; ils font diminuer et même disparaître la dyspnée, car celle-ci récidive dès l'arrêt, voire dès la diminution des doses. Il en est de même pour les aérosols broncho-dilatateurs.

Pour éviter la prise quotidienne de corticoïdes à forte dose ou l'abus des sympathomimétiques, le traitement de fond est indispensable. Ce traitement repose sur deux facteurs :

1) L'antibiothérapie

C'est un traitement de choix, agissant en diminuant le nombre des antigènes bactériens, jouant ainsi en quelque sorte le rôle d'éviction de l'allergène. Elle doit être donnée à dose suffisante dès le début et poursuivie aussi longtemps que nécessaire, parfois même en traitement discontinu systématique. Bien entendu, elle

lutte ainsi contre le facteur infectieux souvent surajouté et prévient les poussées aiguës de bronchite. Les résultats de ce traitement à double visée, à la fois anti-infectieux et anti-allergènes, donne des résultats excellents.

Le même rôle peut être joué par des traitements spécifiques antifongiques lorsque l'allergène est mycosique. Mais ces traitements sont souvent moins bien supportés, car plus toxiques.

2) La désensibilisation spécifique

Dans les cas où l'allergène est bien défini, elle apporte une amélioration importante. Elle doit être effectuée avec beaucoup de prudence, en commençant par des doses d'autant plus faibles que le malade est plus sensible. La poursuite du traitement dépend des réactions syndromiques que l'on étudiera avec soin après chaque injection. Mal conduite, elle pourrait amener une aggravation, voire un état de mal. Dans la majorité des cas, une amélioration est rapidement constatée, la dyspnée permanente régresse, puis disparaît complètement. La désensibilisation doit être poursuivie avec des doses stationnaires ou progressivement croissantes selon les cas, en essayant d'espacer au maximum les injections. Les allergènes utilisés seront microbiens ou parfois la candidine.

3) Résultat de ces traitements

Les deux thérapeutiques visent au même but : faire disparaître les conséquences d'une réaction de type IV, soit en supprimant l'allergène, soit en désensibilisant, soit mieux encore en associant les deux techniques. Cette association sera maintenue aussi longtemps que nécessaire et pourra être ensuite relayée par la seule désensibilisation microbienne ou à candidine. Elle fait disparaître la dyspnée permanente et seules quelques crises paroxystiques vont subsister. Si, auparavant, l'asthme était extrinsèque, on revient ainsi à une réaction de type I. S'il était intrinsèque, on revient à des crises paroxystiques dont la cause n'est pas toujours mise en évidence. Dans les deux cas, les crises seront calmées par un simple traitement palliatif à base de théophylline ou parfois de

corticoïdes. Le traitement a permis de faire disparaître la complication et de revenir à une maladie bien connue, peu grave et plus facile à traiter.

4) Traitement immuno-dépresseur

Plus récemment, plusieurs auteurs ont proposé un traitement immuno-dépresseur dans les asthmes compliqués d'une dyspnée permanente, avec sensibilisation en classe IV. Le mécanisme d'action serait lié à une inhibition de la transformation lymphoblastique, à une dépression immunitaire. Actuellement, l'efficacité de cette thérapeutique reste encore à expliquer. Les premiers résultats sont assez satisfaisants, le produit utilisé étant le chlorambucil à la dose de 2 mg par 10 kg de poids et par jour. La surveillance hématologique régulière est indispensable.

F. — DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Cette dyspnée permanente devra être distinguée de celle des bronchopathies chroniques. Les faits essentiels sont :

- une expectoration plus souvent muco-purulente ou purulente, l'absence de crises d'asthme ou d'équivalents dans les antécédents ;
- les paroxysmes peuvent aussi exister, mais ils ne sont pas spontanés ; au contraire, ils sont liés à l'effort ou aux surinfections ;
- surtout l'enquête allergologique est négative, il n'y a pas de sensibilisation en classe IV ;
- à l'exploration fonctionnelle, le syndrome obstructif est irréversible.

Fait important, même anciens et surinfectés, après antibiothérapie et désensibilisation, les troubles dyspnéiques permanents compliquant un asthme peuvent longtemps régresser, se différenciant ainsi nettement des bronchopathies chroniques irritatives de l'adulte.

G. — CONCLUSIONS ET OBSERVATIONS

Nous pouvons conclure en insistant sur le fait qu'il s'agit d'asthme compliqué d'une dyspnée permanente et non simplement d'asthme à dyspnée permanente ou d'asthme bactérien. Cette complication ajoute quelque chose à l'asthme, et c'est sur cela que le traitement doit agir, l'asthme lui-même n'étant pas très grave, mais sa complication au contraire peut l'être fréquemment.

Les faits que nous venons d'exposer ont été retrouvés dans plusieurs observations personnelles que nous présenterons dans un dernier chapitre. Nous en détaillerons cependant trois, dès à présent, car elles sont particulièrement démonstratives.

• Observation n° 1

Madame B..., âgée actuellement de soixante-trois ans, voit apparaître ses premières crises d'asthme en 1958, tandis que depuis plusieurs années déjà existait une rhinite spasmodique apériodique. Les crises sont alors espacées, nettement paroxystiques et cèdent avec un ou deux suppositoires de théophylline. Chaque hiver, ou presque, elle a une bronchite. Cet asthme apparaît intrinsèque.

En 1963, à la suite d'une bronchite, une crise est un peu plus prolongée que d'habitude. Un mois plus tard, progressivement la dyspnée devient permanente, d'intensité modérée, mais avec des recrudescences paroxystiques presque tous les soirs. Une première enquête allergologique montre une très grande sensibilité microbienne, avec réponse focale d'aggravation. La désensibilisation microbienne entreprise provoque de violentes crises dyspnéiques et, rapidement, la malade abandonne. Elle se contente pendant plusieurs années de prendre des théophyllines et des corticoïdes. La dyspnée permanente et les paroxysmes s'aggravant, elle se décide à consulter de nouveau en 1967. Le bilan complet pratiqué montre alors essentiellement :

- à l'exploration fonctionnelle : syndrome obstructif partiellement réversible sous aleudrine ;
- éosinophilie à 1 % dans le sang, nulle dans l'expectoration ;
- tests allergologiques positifs sur le mode retardé, au vaccin C.C.B. et à la candidine, avec réaction syndromique nette.

La désensibilisation est alors commencée, très prudemment, associée aux antibiotiques dans un premier temps. Une amélioration est rapidement notée ; la dyspnée permanente disparaît après quelques injections. Depuis, le traitement de désensibilisation est seul poursuivi, très régu-

lièrement, avec antibiothérapie au moindre signe de surinfection, la malade a une activité normale, et seules subsistent quelques crises d'asthme très espacées, peu intenses, calmées par la théophylline.

• Observation n° 2

A cinquante-six ans, Monsieur S... présente un asthme extrinsèque et un coryza spasmodique dont l'étiologie pollinique est évidente, en raison de leur survenue exclusive de mai à juillet, et d'ailleurs confirmée par les tests. La désensibilisation entreprise l'année suivante amène la guérison totale dès la deuxième année, cette guérison se poursuivant sans traitement au-delà de la troisième année. Treize ans après, au mois de mai 1969, les crises réapparaissent et, en quelques jours, s'installe une dyspnée permanente intense, avec paroxysmes, nécessitant l'hospitalisation. La sédation n'est obtenue qu'après trois mois d'un traitement corticoïde à forte dose, avec antibiothérapie associée. Une nouvelle enquête allergologique est pratiquée après arrêt des corticoïdes, en septembre, et elle objective une nette sensibilisation retardée au streptocoque, avec réponse focale. La désensibilisation et l'antibiothérapie font disparaître les quelques signes dyspnéiques qui subsistaient. Le malade mène une existence encore très active, sans aucune gêne. En mai 1970, une petite crise d'asthme associée à un coryza spasmodique est très rapidement calmée par une injection de corticoïde. Depuis, sont poursuivies conjointement désensibilisation et antibiothérapie discontinuée.

• Observation n° 3

Les premières crises de Madame G... sont apparues il y a quinze ans, à l'âge de quarante et un ans, en hiver. Elles étaient nettement paroxysmiques et nocturnes, de nature intrinsèques. L'évolution a été irrégulière, sans autre traitement que les dérivés de la théophylline : plusieurs périodes d'accalmie, dont une de deux ans, séparaient des périodes pendant lesquelles les crises étaient plus fréquentes.

En 1969, à la suite d'une bronchite, la dyspnée devient permanente, avec paroxysmes, non calmée par la théophylline. Un traitement antibiotique et corticoïde amène la sédation en près de trois mois. Un bilan est fait à cette époque :

- éosinophilie à 16 % dans le sang, à 82 % dans l'expectoration ;
- test au streptocoque positif, sur le mode retardé, avec réaction syndromique.

La désensibilisation et l'antibiothérapie ont amené une guérison complète de la dyspnée permanente, seules persistent quelques rares petites crises très peu intenses et courtes.

Ces trois observations illustrent bien la complication d'un asthme plus ou moins ancien par une dyspnée permanente avec paroxysmes, liée à une sensibilisation en classe IV. La désensibilisation avec antibiothérapie a amené une amélioration très sensible, faisant disparaître la dyspnée permanente avec retour à des crises nettement paroxystiques, facilement calmées par les thérapeutiques palliatives usuelles.

III. — Les autres complications

D'autres complications mieux connues, mais moins fréquentes, doivent maintenant être exposées.

A. — L'ÉTAT DE MAL

L'état de mal asthmatique réalise une complication très grave de la maladie asthmatique. Il survient au cours de l'asthme, intrinsèque plus qu'extrinsèque, mais surtout au cours d'un asthme déjà compliqué d'une dyspnée permanente ou d'un infiltrat. Une erreur de thérapeutique en est souvent la cause déclenchante : médications dépressives, usage immodéré des sympathomimétiques, suppression brutale d'une corticothérapie, agression allergique violente, médicamenteuse ou par excès de dose en désensibilisation. Plus habituellement, c'est une infection bronchique qui est responsable. Le début est tantôt progressif, dyspnée continue allant en s'aggravant sans répit, tantôt brutal, la crise prenant d'emblée un aspect alarmant.

Cliniquement, est réalisé un tableau d'asphyxie aiguë avec angoisse, sueurs, cyanose, polypnée intense. L'électrocardiogramme se révèle perturbé dans près de la moitié des cas : surcharge auriculaire droite isolée ou associée à une surcharge ventriculaire droite, troubles de la repolarisation. Les gaz du sang sont très perturbés, la pression partielle d'oxygène est effondrée, celle de CO_2 est élevée : c'est une hypoventilation alvéolaire.

L'état de mal requiert une thérapeutique d'urgence qui, précocement et correctement appliquée, amène dans la plupart des cas

une évolution favorable, soit rapidement, soit plus souvent au bout de quelques jours. Non ou mal traité, il risque d'aboutir au coma et à la mort.

B. — BRONCHOPATHIE CHRONIQUE SURAJOUTEE

Les infections bronchiques sont très fréquentes chez l'asthmatique. Dans certains cas, elles apparaissent comme étant le facteur déclenchant des premières crises d'asthme. Survenant en cours de désensibilisation, elles perturbent considérablement le traitement, les crises peuvent récidiver et l'antibiothérapie est nécessaire.

A plus long terme, risque de se développer une bronchopathie chronique qui va ajouter ses signes propres :

- expectoration purulente ou muco-purulente ;
- syndrome obstructif permanent, devenant de moins en moins réversible ;
- dyspnée permanente, aggravée à l'effort qui va devenir irréversible, malgré la corticothérapie et l'antibiothérapie.

C'est l'évolution vers une insuffisance respiratoire chronique. La moindre surinfection risque d'entraîner la décompensation et la mort par insuffisance respiratoire aiguë. Un traitement correct, en particulier antibiothérapie et vaccination (antimicrobienne et antigrippale), doit éviter une telle évolution.

C. — COMPLICATIONS CARDIAQUES

En dehors des accidents aigus au cours des états de mal, elles sont rares ; le cœur pulmonaire chronique est très peu fréquent chez les asthmatiques en l'absence de bronchopathie chronique surajoutée.

D. — PNEUMOTHORAX ET EMPHYSEME

Le pneumothorax et l'emphysème médiastinal sont des complications fort heureusement très rares, mais souvent dramatiques lorsqu'elles surviennent.

QUATRIEME CHAPITRE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous avons réuni 79 observations personnelles qui permettent d'illustrer les deux types d'asthme et leurs complications. Ces malades ont été suivis en consultation externe, ou pendant leur hospitalisation, et tous ont bénéficié d'une enquête allergologique complète. Les tests ne sont considérés comme positifs que s'ils ont été confirmés par des tests de provocation respiratoire, ou s'ils ont entraîné une réaction syndromique nette.

Ils se sont répartis de la manière suivante :

- 44 asthmes, dont : 40 extrinsèques et 4 intrinsèques ;
- 34 asthmes compliqués d'une dyspnée permanente ;
- 1 asthme compliqué d'un infiltrat pulmonaire.

Les observations sont résumées dans les tableaux suivants pour chaque catégorie.

I. — Asthmes purs 44 observations

Tous ces malades se caractérisent par des crises nettement paroxystiques. Le tableau résume les observations (l'observation n° 42 a déjà été détaillé dans le deuxième chapitre).

L'étude de ces observations permet de tirer les conclusions suivantes :

1) Asthmes intrinsèques

Quatre cas font partie de cette catégorie, 2 d'entre eux ayant plus de 40 ans. L'éosinophilie sanguine a été retrouvée supérieure à 11 % dans 2 cas.

Chez tous ces malades, l'enquête allergologique est restée entièrement négative. Seul, un traitement palliatif est entrepris, amenant une amélioration plus ou moins complète et durable.

2) Asthmes extrinsèques

Chez 40 malades, l'asthme est extrinsèque, l'allergène est retrouvé. L'âge moyen d'apparition des premières crises se situe entre 10 et 30 ans, un malade étant entré dans la maladie asthmatique seulement à 65 ans (*obs. n° 12*).

L'éosinophilie sanguine est connue chez 32 sujets ; 25 fois, elle est supérieure ou égale à 6 % ; 7 fois, elle y est inférieure.

Dans l'expectoration, l'éosinophilie est absente dans 1 cas, retrouvée dans 5 cas, non mesurée chez les autres malades.

Des antécédents allergiques sont présents chez 20 malades, essentiellement des rhinites, des eczémas.

TABLEAU I — ASTHMES

N°	Nom Age	Sexe	Diagnostic	Antécédents	Eosinophilie			Tests positifs avec R.F. Classe I	Type de l'asthme	Résultat du traitement de désensibilisation. Remarques
					Sang	%	Expecto- ration			
1	LEP 22	M	Asthme depuis 18 ans - Sévère.	-	17	80		Poussière Plume	Extrinsèque	Amélioration. Après interruption de plusieurs mois, aggravation des crises, et reprise du traitement.
2	LER 17	F	Asthme depuis juillet 1968.	Eczéma depuis 1967 (coiffeuse)	8	-		Chat	Extrinsèque	Excellent.
3	LOU 38	F	Asthme depuis 1962.	-	5	-		Poussière	"	Bon, mais mal suivi.
4	RI 21	M	Asthme depuis 14 ans + rhinite pol- linique.	Eczéma de l'enfance	12	-		Poussière Pollens	"	Excellent.
5	MI 40	F	Asthme depuis 1962.	Rhinites spas- modiques Bronchites.	5	-		Poussière	"	Excellent.
6	CO	M	Asthme depuis							

44	9	BE 14	F	Asthme depuis 1 an.	-	-	-	Poussière	"	Excellent.
10	10	MI 16	M	Asthme depuis l'âge d'1 an.	Eczéma à la naissance	8	-	Poussière	"	Excellent.
11	11	SI 20	F	Asthme 6 mois après début travail dans coiffure.	-	7	-	Produits de coiffure	"	Changement de profession.
12	12	CH. 68	M	Asthme depuis 1963	-	10	-	Poussière	"	Excellent.
13	13	OU 48	M	Asthme depuis 1966	Bronchites répétées.	5	-	Poussière	"	Excellent (à noter, test cutané au streptocoque positif sans R.F.).
14	14	PA 26	M	Asthme depuis l'enfance.	Problèmes psychiques++	6	-	0	Intrinsèque	Test de provocation res- piratoire : nul Traitement palliatif : bon
15	15	CO 20	F	Asthme depuis 1956.	Problèmes psychiques++	4	-	Poussière Chat	Extrinsèque	Médiocre.

TABLEAU I — ASTHMES (suite)

N°	Nom Age	Sexe	Diagnostic	Antécédents	Eosinophilie		Testes positifs avec R.F. Classe I	Type de l'asthme	Résultat du traitement de désensibilisation Remarques
					Sang	% Expecto- ration			
16	PR 15	M	Asthme depuis l'âge de 9 ans.	Rhinite	-	-	Poussière	Extrinsèque	Excellent.
17	MO 33	F	Asthme depuis 3 ans - Toux spasmodique.	Rhinite	8	-	Candidine	"	Excellent.
18	DE 21	M	Asthme depuis 1967	-	8	-	Candidine	"	Excellent.
19	RE 47	M	Asthme depuis 1958.	Bronchites	17	48	Poussière	"	Excellent.
20	PE 25	F	Asthme depuis l'enfance.	Eczéma Oedème de Quincke	-	-	Poussière	"	Satisfaisant mais amélioration incomplète.
21	MAR 49	F	Asthme depuis 6 ans.	Toux et coryza spasmodique.	-	-	Poussière	"	Excellent.
22	DUR 19	M	Asthme depuis l'âge de 12 ans.	-	9	24	Poussière	"	Amélioration mais non poursuivie.
23	SAI 27	M	Asthme depuis l'âge de 8 ans.	-	-	-	Poussière Plume.	"	Excellent
24	FRA 34	M	Asthme depuis 1964	-	11	-	Poussière	"	Poursuivie

27	GEH 24	F	Asthme apparu en 1966	-	8	-	Poussière Plumes	"	Moyen : amélioration incomplète, mais facteurs psychiques.
28	MAS 29	M	Asthme depuis l'âge de 12ans très peu à Paris, beaucoup plus en Charente	Rhinite Urticaire	7	-	Poussière Candidine	"	Aucune crise à Paris. Quelques crises dans les Charentes. Moyen.
29	GOU 29	F	Asthme depuis 1961.	Eczéma aupa- ravant + rhinite.	7	-	Poussière	"	Excellent.
30	SAL 24	M	Asthme depuis 1968 avec rhinite, chez un boucher	-	5	-	Poussière Farine	"	Moyen : quelques crises persistent, en dehors du travail.
31	MON 46	M	Asthme depuis 1968.	Rhinite	10	45	Poussière	"	Excellent.
32	GUI 49	M	Asthme depuis 1967	Toux et coryza spasmodique	14	59	Poussière Chien	"	Bon, mais très fréquem- ment en contact avec la poussière.
33	MEL II	M	Asthme depuis l'âge de 7 ans.	Eczéma à 5 mois.	-	-	Poussière	"	Excellent.
34	ROD 38	F	Asthme depuis 1963 (décès du mari)	Rhinite	5	-	Poussière Moississures	"	Excellent, mais interruption à rechutes

TABLEAU I — ASTHMES (suite)

N°	Nom Age	Sexe	Diagnostic	Antécédents	Eosinophilie %		Tests positifs avec R.F.	Type de l'enfance	Résultat du traitement de désensibilisation Remarques
					Sang	Expecto- ration			
35	MER 45	M	Asthme depuis 1966.	-	6	-	Classe I Poussière	Extrinsèque	Excellent.
36	QUE 40 -	M	Asthme depuis 1959.	-	10	-	Poussière	"	Excellent.
37	TOU 36	F	Asthme depuis 1962. Uniquement Mai et Juin.	-	-	-	Pollens de graminées et platane	"	Excellent en 1970 Cosaisonnier - (1ère année).
38	USS 32	F	Asthme récidiv- ant en Mai 1970.	Asthme en 1965, professionnel (alphachymo- trypsiine).	5	-	Moississures.	"	Excellent.
39	VOI 62	M	Asthme depuis 1955 chez un boulangier.	-	18	-	Poussière Farine	"	Excellent.
40	YAS 19	M	Asthme depuis 9 ans.	-	9	-	Poussière	"	Excellent.
41	BAR 24	M	Asthme depuis 1964 en Vendée et à Bordeaux.	-	8	-	Moississures.	"	Excellent.
42	MAN 42	M	Asthme récidiv- ant depuis grippe en Décembre 1969.	Asthme après effort, à l'âge de 20 ans, accalmie depuis.	0	0	-	Intrinsèque	Pas d'étiologie précise Traitement palliatif.
43	MON 19	M	Asthme depuis 1 an, crises intenses.	Eczéma. Rhinite	II	0	-	Intrinsèque	Rôle des infections très important. Traitement palliatif.
44	CON 52	F	Asthme depuis 1 an, crises nocturnes quo- tidienues.	Quelques crises, il y a 4 ans.	14	76	-	Intrinsèque	Pas d'étiologie précise.

L'enquête allergologique a été pratiquée chez tous les sujets et elle donne les résultats suivants :

- un allergène au moins a été découvert responsable chez tous les sujets, confirmé par une réaction focale ou des tests de provocation ;
- test positif à la poussière dans 33 cas, dont 20 isolément, et 13 associés à un autre allergène ;
- test positif aux moisissures dans 3 cas, dont 2 isolément ;
- test positif à la candidine dans 2 cas, isolément ;
- test positif à la plume dans 3 cas, toujours associés à la poussière ;
- test positif aux poils de chien dans 1 cas, associé à la poussière ;
- test positif aux poils de chat dans 1 cas, associé à la poussière ;
- test positif à la farine, 2 fois, chez des boulangers ;
- test positif aux pollens dans 2 cas, dont 1 isolément ;
- test positif aux produits de coiffure dans 1 cas, chez une apprentie coiffeuse.

La poussière apparaît donc comme l'allergène le plus fréquemment responsable, seul ou associé.

Dans 39 cas, une désensibilisation a été entreprise ; chez un seul malade (*obs. n° 11*), le changement de profession a été conseillé (allergie aux produits de coiffure). Les résultats des désensibilisations ont été les suivants :

- excellents dans 29 cas, c'est-à-dire disparition totale des crises ;
- moyens dans 8 cas, l'amélioration étant incomplète et un traitement palliatif d'appoint étant nécessaire ;
- nuls ou médiocres dans 2 cas, sans raison apparente et malgré la positivité des tests.

II. — Asthmes compliqués

1) Asthmes compliqués d'un infiltrat pulmonaire

Nous avons déjà exposé dans le troisième chapitre, l'observation détaillée de Madame G..., qui présentait un asthme aspergillaire, compliqué d'infiltrats pulmonaires récidivants, avec présence de précipitines anti-aspergillaires et réaction cutanée de type III.

2) Asthmes compliqués d'une dyspnée permanente

Les tableaux des pages suivantes résument les 34 observations de ce type.

L'étude de ces tableaux permet de tirer un certain nombre de conclusions.

L'âge des malades varie de 26 à 69 ans, avec une moyenne de 50 ans environ. Dans 30 cas, on retrouve dans les années précédentes un asthme vrai, dont le début remonte à un âge variable :

- dans l'enfance : 5 fois ;
- moins de 10 ans : 11 fois ;
- de 10 à 20 ans : 9 fois ;
- plus de 20 ans : 5 fois.

Dans 2 cas, il n'y avait aucun antécédent allergique, l'asthme s'est compliqué d'emblée ; dans 2 autres cas, il existait auparavant d'autres antécédents allergiques, mais pas d'asthme.

Nous avons recherché le nombre de mois ou d'années écoulés entre l'apparition de l'asthme et celle de la complication. La complication est apparue :

- d'emblée dans 4 cas ;
- après quelques mois dans 3 cas ;
- après moins de dix ans dans 10 cas (9 fois, moins de six ans) ;
- après moins de vingt ans dans 7 cas ;
- après moins de trente ans dans 8 cas ;
- après plus de trente ans d'évolution dans 2 cas.

Ainsi, dans la majorité des cas, il s'est écoulé plusieurs années (de dix à vingt ans en moyenne) entre le début de l'asthme et sa complication.

Enfin, le type d'asthme a pu être retrouvé chez 16 malades : 13 fois, il s'agissait d'un asthme intrinsèque ; 3 fois, d'un asthme extrinsèque ; les autres cas n'avaient pas été explorés. La complication est apparue après une bronchite dans 14 cas. On peut donc noter que, dans 90 % des cas, un asthme vrai était présent quelques années auparavant et, le plus souvent, il s'agissait d'un asthme intrinsèque dont l'évolution est souvent plus grave.

L'éosinophilie sanguine est connue chez 32 malades ; elle est inférieure à 5 % dans 10 cas, supérieure à 5 % dans 22 cas, dont 10 supérieurs à 15 %.

Dans l'expectoration, l'éosinophilie n'est connue que chez 13 malades seulement, elle est importante chez 9 d'entre eux, nulle chez les 4 autres.

Les tests allergologiques ont toujours montré une sensibilité retardée, avec réaction focale. Les allergènes responsables étaient :

- le streptocoque : 17 fois, nettement prédominant ;
- la candidine : 11 fois ;
- le mélange vaccin C.C.B. Pasteur : 11 fois ;
- le staphylocoque (*divasta*) : 3 fois ;
- le colibacille : 1 fois ;
- le protéus : 2 fois.

Le traitement a comporté une désensibilisation spécifique dans tous les cas et une antibiothérapie soit discontinuée systématique, soit en début de traitement, soit pendant les poussées de surinfection seulement. L'antibiothérapie a ainsi été utilisée 22 fois, la désensibilisation seule était utilisée 12 fois. Les résultats de ces traitements ont été :

- très bons ou excellents dans 30 cas : la dyspnée permanente a toujours disparu, il n'est resté que quelques crises paroxysmiques, facilement calmées par les traitements palliatifs ;
- moyens dans 3 cas, l'amélioration étant sensible mais insuffisante ;
- enfin, résultat nul dans 1 cas (*obs. n° 21*), la corticothérapie ne pouvant être arrêtée sans voir réapparaître la dyspnée permanente.

**TABLEAU II — ASTHMES COMPLIQUES
D'UNE DYSPNEE PERMANENTE**

N°	Nom Age	Sexe	Antécédents	Date et caractère de la dyspnée permanente
1	BOU.. 63	F	Asthme en 1958, avec rhinites depuis plusieurs années - Asthme intrinsèque	En 1963, après une bronchite, dyspnée permanente avec paroxysmes nocturnes.
2	SUR.. 69	M	Asthme extrinsèque pollinique en 1956 - Désensibilisé et guéri jusqu'en 1969.	Mai 69 : reprise avec dyspnée permanente et paroxysmes spontanés.
3	GRO.. 56	F	Asthme débutant à 41 ans, intrinsèque - Evolution irrégulière avec périodes d'accalmie.	1969 : après bronchite, dyspnée permanente avec paroxysmes.
4	DER.. 44	F	Asthme depuis l'âge de 20 ans, avec sensibilité à la poussière. Asthme extrinsèque.	1966 : aggravation avec dyspnée continue et paroxysmes Surinfections fréquentes.
5	BOU.. 46	M	Asthme et rhinite depuis l'enfance - non exploré.	1968 : dyspnée permanente avec paroxysmes spontanés, progressivement.
6	TEU.. 62	M	Asthme en 1965, 2 crises par mois - non exploré.	1969 : après bronchite, dyspnée permanente avec paroxysmes spontanés.
7	BAR.. 63	F	Asthme en janvier 69, à la suite d'une grippe - intrinsèque -	Juin 1969 : dyspnée permanente avec paroxysmes spontanés - Surinfections fréquentes.
8	AND.. 48	F	Asthme apparu à 20 ans, après coryza spasmodique - non exploré	1967 : progressivement dyspnée devient permanente avec paroxysmes spontanés. Surinfections fréquentes.
9	BES.. 35	M	Eczéma à la naissance, et asthme quelques mois après - quelques crises par an - Non exploré.	Fin 1969 : après une grippe, dyspnée permanente avec paroxysmes nocturnes.
10	CHE.. 64	F	Asthme apparu en Déc. 67 après contrariétés - intrinsèque.	Mai 1968 : après bronchite, dyspnée permanente avec paroxysmes, nécessitant corticothérapie à forte dose.
11	DEG.. F	F	Eczéma et rhinite depuis l'enfance - Asthme en 66, après bronchite - Crises hebdomadaires - intrinsèque.	1969 : progressivement la dyspnée devient continue, avec paroxysmes spontanés.
12	DEB.. 56	M	1952 : asthme chez un sujet très anxieux - non exploré.	1967 : après bronchite, apparaît une dyspnée permanente avec paroxysmes nocturnes Surinfections fréquentes.

N° de Expecto- ration	Tests positifs avec R.F.		Traitement	Résultats et Remarques
	Classe I	Classe IV		
0	-	C.C.B. candidine	Désensibilisation anti- biothérapie au début	Très bons : quelques rares crises n'empêchant pas une activité normale.
-	-	strepto- coque	Désensibilisation anti- biothérapie	Très bons : légère crise en Mai 70 - rapidement calmée
82	-	strepto- coque	Désensibilisation anti- biothérapie	Excellent résultat, seulement quelques très rares crises - Désensibilisation seule pour- suivie.
-	Poussière sans R.F.	strepto- coque C.C.B.	Désensibilisation anti- biothérapie discontinue	Très bon résultat, seulement quelques crises paroxystiques nocturnes.
-	-	strepto- coque	Désensibilisation anti- biothérapie	Très bon résultat, quelques crises légères le soir, facilement calmées, antibio- thérapie associée secondaire- ment.
16	-	strepto- coque C.C.B.	Désensibilisation	Très bon résultat, seulement dyspnée à l'effort.
-	-	C.C.B.	Désensibilisation anti- biothérapie	Très bon résultat, quelques crises paroxystiques. Une récidive après arrêt du traitement.
-	-	strepto- coque	Désensibilisation anti- biothérapie	Très bon résultat, rares crises nocturnes, mais rechute à l'arrêt du trai- tement.
-	-	strepto- coque candidine	Désensibilisation	Très bon résultat, quelques crises nocturnes, calmées par un antidyspnéique.
-	-	strepto- coque C.C.B.	Désensibilisation anti- biothérapie discontinue	Très bon résultat, quelques crises paroxystiques le soir facilement calmées par la théophylline.
0	-	candidine	Désensibilisation	Très bon résultat, aucune crise dyspnéique, seulement quelques éternuements.
0	-	C.C.B. staphylo- coque (divasta)	Désensibilisation anti- biothérapie discontinue	Très bon résultat, quelques crises seulement, facilement calmées - rechute si traite- ment interrompu.

**TABLEAU II — ASTHMES COMPLIQUES
D'UNE DYSPNEE PERMANENTE (suite)**

N°	Nom Age	Sexe	Antécédents	Date et caractère de la dyspnée permanente
13	DES.. 37	F	Eczéma jusqu'à l'âge de 2 ans, puis asthme - non exploré.	1969 : après bronchite, dyspnée permanente avec paroxysmes nocturnes.
14	DOU.. 62	M	Rhinite spasmodique depuis 1957 Bronchites fréquentes - Asthme depuis juillet 1968.	Quelques semaines après, dyspnée permanente avec paroxysmes spontanés.
15	GIL.. F	F	1957 : Asthme (non exploré).	1967 : progressivement, la dyspnée devient permanente avec paroxysmes spontanés.
16	LER.. 67	F	Asthme intrinsèque depuis 1965 Rhinite spasmodique auparavant.	1969 : après bronchite, dyspnée permanente avec paroxysmes nocturnes et le soir.
17	LER.. 51	M	Asthme en 1953, 5 à 6 crises par an, toux spasmodique - Non exploré.	Avril 1969 : progressivement, dyspnée devient permanente, avec paroxysmes le soir ou la nuit.
18	LEV.. 45	F	Asthme intrinsèque depuis 25ans quelques crises espacées, après les bronchites.	Janvier 1970 : après bronchite, dyspnée permanente avec paroxysmes le soir.
19	MAN.. 62	M	Asthme depuis 1956 - non exploré Eczéma en 1954 -	Décembre 1968 : dyspnée permanente avec paroxysmes spontanés, d'apparition progressive.
20	MAR.. 68	M	Crises d'asthme nocturnes depuis 1943 - aggravation après cirrhose en 1963, polypose nasale et eczéma associés.	Janvier 1970 : dyspnée devient progressivement permanente, avec paroxysmes, très intense et invalidante.
21	COL.. 44	M	Aucun antécédent allergique.	1970 : en Janvier, après bronchite, la dyspnée devient permanente en quelques jours, avec paroxysmes nocturnes.
22	ANS.. 59	F	1954 : premières crises d'asthme non exploré.	1966 : après bronchite, dyspnée permanente avec paroxysmes nocturnes, aggravation progressive consulte en août.
23	MAR.. 62	M	1962 : début de l'asthme extrin- sèque : désensibilisé à poussière et plume avec un excellent résultat.	1968 : après bronchite, reprise des crises qui se compliquent d'une dyspnée permanente avec paroxysmes Surinfection fréquente.

Classification	Tests positifs avec R.F.		Traitement	Résultats et Remarques
	Classe I	Classe IV		
-	-	streptocoque	Désensibilisation anti-biothérapie	Très bon résultat, quelques crises, mais plus de dyspnée permanente.
-	-	Candidine	Désensibilisation	Excellent résultat, aucune crise - un peu gêné si les injections sont trop espacées.
-	-	C.C.B.	Désensibilisation	Très bon résultat, dyspnée permanente disparue, quelques très rares crises, peu intenses
42	-	streptocoque	Désensibilisation	Excellent résultat, aucune crise, antibiotique pendant les poussées de surinfection.
-	-	streptocoque candidine	Désensibilisation anti-biothérapie discontinue	Très bon résultat, quelques crises le soir, mais pas de dyspnée permanente.
-	-	C.C.B.	Désensibilisation anti-biothérapie discontinue	Très bon résultat, pas de dyspnée permanente, quelques crises le soir et à l'effort, calmées par théophylline.
-	-	Candidine	Désensibilisation	Résultat moyen, amélioration incomplète de la dyspnée permanente, traitement mal suivi.
70	-	staphylocoque (divasta)	Désensibilisation anti-biothérapie discontinue	Très bon résultat, pas de dyspnée permanente, quelques crises paroxystiques spontanées et à l'effort.
38	-	Candidine	Désensibilisation anti-biothérapie	Sédation après corticothérapie et antibiothérapie à forte dose, puis désensibilisation - rechute en septembre 1970 : résultat médiocre actuellement
-	-	streptocoque	Désensibilisation	Excellent résultat, disparition totale de la dyspnée.
0	-	C.C.B.	Désensibilisation anti-biothérapie discontinue	Excellent résultat, disparition de la dyspnée permanente, pas de bronchite - une seule petite crise en un an.

**TABLEAU II — ASTHMES COMPLIQUES
D'UNE DYSPNEE PERMANENTE (suite)**

N°	Nom Age	Sexe	Antécédents	Date et caractère de la dyspnée permanente
24	DEL.. 62	M	Rhinite spasmodique et urticaire depuis 1930 - Asthme depuis 1960, 2 à 3 crises par an (intrinsèque)	Mai 1968 : après bronchite, dyspnée permanente avec paroxysmes et surinfections fréquentes.
25	PET.. 75	F	1955 : asthme, après décès du mari, quelques crises annuelles, intrinsèque.	1968 : dyspnée permanente avec paroxysmes, d'apparition progressive.
26	MER.. 62	M	1966 : Asthme tardif intrinsèque avec allergie à l'aspirine.	1968 : progressivement, dyspnée permanente avec paroxysmes.
27	MAR.. 43	M	Aucun antécédent allergique	Juillet 1970 : d'emblée début par une dyspnée permanente avec paroxysmes nocturnes. Eczéma en même temps.
28	PAL.. 26	M	Asthme apparu à l'âge de 2 ans, non exploré.	1967 : dyspnée permanente avec crises nocturnes, évoluant par périodes de 2 à 3 mois et accalmie.
29	NOK.. 42	M	Rhinite apériodique - Tuberculose pulmonaire en cours de traitement.	Mars 1970 : dyspnée d'emblée permanente avec paroxysmes spontanés.
30	PER.. 65	F	1961 : asthme intrinsèque chez une malade ayant eu de l'eczéma auparavant.	1967 : dyspnée devenant permanente, avec paroxysmes.
31	PIC.. 47	F	Asthme apparu dans l'enfance, facteurs psychiques +++ aggravation printanière.	Avril 1970 : la dyspnée devient permanente avec paroxysmes.
32	PRE.. 40	M	Urticaire et rhinite spasmodique	1958 : asthme d'emblée compliqué d'une dyspnée permanente - Accalmie - Reprise en 1970 où il consulte.
33	ZEH.. 47	M	1965 : asthme intrinsèque Quelques crises, en particulier à l'effort.	1969 : la dyspnée devient continue avec paroxysmes spontanés, après une bronchite.
34	SIZ.. 50	F	Asthme apparu à l'âge de 20 ans, traité par corticothérapie, type intrinsèque, nombreuses bronchites.	1968 : progressivement, dyspnée continue avec paroxysmes spontanés.

N°	Tests positifs avec R.F.		Traitement	Résultats et Remarques
	Classe I	Classe IV		
21	-	strepto- coque C.C.B.	Désensibilisation anti- biothérapie discontinue	Très bon résultat, pas de dyspnée permanente, seule- ment dyspnée à l'effort (insuffisance respiratoire chronique).
50	-	strepto- coque protéus	Désensibilisation anti- biothérapie	Bon résultat, amélioration nette de la dyspnée perma- nente, mais traitement mal suivi par la malade.
-	-	strepto- coque candidine	Désensibilisation	Excellent résultat, pas de dyspnée permanente, quelques très rares crises, très courtes, calmées par la théophylline.
41	-	strepto- coque protéus	Désensibilisation anti- biothérapie au début	Très bon résultat, dispari- tion de la dyspnée perma- nente, désensibilisation poursuivi seule - Eczéma très amélioré.
-	-	Candidine	Désensibilisation	Très bon résultat (une crise a été déclenchée par un surdosage) ; depuis plus aucune crise.
-	-	Candidine	Désensibilisation anti- biothérapie spécifique	Bon résultat, disparition de la dyspnée permanente, mais traitement mal suivi - quelques crises paroxystiques surajoutées.
-	-	strepto- coque staphylo- coque	Désensibilisation	Très bon résultat, pas de dyspnée permanente. Quelques rares crises nocturnes cal- mées par théophylline.
12	pollens sans R.F.	streptoco- que	Désensibilisation anti- biothérapie	Très bon résultat, pas de dyspnée permanente. Quelques crises nocturnes.
-	-	coli- bacille	Désensibilisation anti- biothérapie	Très bon résultat, plus de dyspnée permanente, pas de crises paroxystiques actuellement.
-	-	Candidine	Désensibilisation	Très bon résultat, pas de dyspnée permanente, quelques crises calmées par la théo- phylline, ne gênant pas le travail.
-	-	C.C.B.	Désensibilisation anti- biothérapie discontinue	Excellent résultat, aucune crise sans aucun autre traitement.

Ces 34 observations illustrent bien la complication d'un asthme par une dyspnée permanente, liée à une sensibilisation retardée de type IV, l'allergène étant le plus souvent microbien. Les trois premières observations ont été détaillées dans le troisième chapitre. Le traitement de choix est l'association antibiothérapie-désensibilisation, qui permet d'obtenir un très fort pourcentage de guérison ; la dyspnée permanente disparaît assez rapidement, seules persistent quelques crises paroxystiques ne gênant pratiquement pas le malade et facilement calmées par les thérapeutiques usuelles.

CONCLUSIONS

Le domaine de la maladie asthmatique a été exagérément étendu, ce qui nuit non seulement à sa compréhension étiopathogénique, mais aussi à son traitement.

I. — On peut envisager la définition de la maladie asthmatique à la fois cliniquement et biologiquement :

- cliniquement, il s'agit d'une dyspnée paroxystique à prédominance nocturne, peu prolongée et cédant totalement sans le moindre phénomène résiduel ;
- biologiquement, elle s'accompagne d'une éosinophilie dans le sang et l'expectoration, ainsi que d'une sensibilité particulière des bronches à des doses faibles d'acétylcholine.

II. — On distingue ainsi deux variétés essentielles de maladie asthmatique :

a) L'asthme dit allergique, ou atopique, ou extrinsèque, au cours duquel une réaction de type anaphylactique a été prouvée avec interventions d'allergènes connus, et d'anticorps réaginique bien caractérisés, classés dans la catégorie des Ig E, le conflit aboutissant à la libération de médiateurs chimiques.

b) L'asthme non atopique, ou intrinsèque, au cours duquel les phénomènes paroxystiques ne semblent pas liés à des désordres immunologiques primaires.

III. — Pour expliquer l'ensemble des phénomènes asthmatiques, Szentivanyi a émis récemment la théorie du bêta-blocage, congénital ou acquis, permettant aux diverses stimulations sympathiques d'agir préférentiellement sur les récepteurs alpha, en entraînant des réactions de broncho-constriction et de stase vaso-motrice soit directement, soit par l'intermédiaire d'un conflit immunologique de type anaphylactique.

IV. — Cette conception permet d'expliquer l'existence d'asthmes infra-cliniques, traduits seulement par des équivalents mineurs, ou par des petites manifestations dyspnéiques non étiquetées. On sait que, dans ces états, M. Turiaf et M. Rose ont montré l'existence d'altérations bronchographiques très caractéristiques avec sténose rapide et filiforme des bronches segmentaires ou plus distales, et parfois des bronches principales elles-mêmes.

V. — Les asthmes à dyspnée prolongée, ou permanente, sont en rapport avec une association à la maladie asthmatique elle-même, d'une hypersensibilité soit de type III, liée à des allergènes organiques divers ou à certaines mycoses, soit à une hypersensibilité de type IV, liée essentiellement à des allergènes microbiens. Pour chacun de ces deux types, les allergènes peuvent être à l'origine :

- soit d'une maladie asthmatique pure, par un mécanisme non immunologique ;
- soit d'une association de manifestations asthmatiques et de manifestations dyspnéiques propres.

Lorsque ces deux types de manifestations ne sont pas scindés, la résultante est un asthme à dyspnée prolongée ou permanente.

VI. — Le diagnostic des hypersensibilités de type III comporte :

- la notion d'exposition à un antigène organique ;
- l'existence d'infiltrats ou d'images réticulo-nodulaires parenchymateuses ;
- la notion d'une éosinophilie sanguine très marquée ;

— l'existence de précipitines décelables par les tests d'immuno-diffusion en gélose ; en revanche, les tests cutanés sont infidèles.

La plus commune est l'aspergillose dont on sait qu'elle ne se traduit pas toujours par la présence de fragments mycéliens dans les crachats.

VII. — Les hypersensibilités de type IV sont essentiellement en rapport avec des allergènes microbiens. Comme pour les hypersensibilités de type III, ceux-ci peuvent :

- déterminer seulement des crises d'asthme paroxystiques ;
- associer aux manifestations asthmatiques des manifestations dyspnéiques en rapport avec les réactions vaso-motrices et spasmodiques locales, inhérentes aux hypersensibilités retardées. La résultante en est un asthme à dyspnée permanente.

Ces manifestations sont rencontrées au début des bronchites chroniques surinfectées, chez les sujets non asthmatiques, et sont responsables des phénomènes spasmodiques et inflammatoires bronchiques observés chez ces malades. A l'inverse, le diagnostic de ces hypersensibilités chez l'asthmatique peut être fait par les tests cutanés, à condition d'exiger une réaction focale retardée.

VIII. — L'intérêt de ces notions est de permettre une thérapeutique des asthmes à dyspnée prolongée ou permanente, qui constituent les véritables formes invalidantes de la maladie asthmatique.

a) Pour l'hypersensibilité de type III, on cherchera soit à soustraire le malade aux antigènes professionnels, soit à éliminer l'allergène par les antifongiques, dans le cas par exemple de l'aspergillose.

b) Pour l'hypersensibilité de type IV, le traitement comporte d'une part une antibiothérapie hivernale discontinuée avec vaccination antigrippale associée, d'autre part une désensibilisation aux allergènes microbiens responsables.

Le résultat de ces thérapeutiques est le retour aux manifestations cliniques antérieures, c'est-à-dire soit à des manifestations

d'asthme paroxystiques intermittentes, aisément contrôlables par les broncho-dilatateurs (de type théophylline), soit même à un état infra-clinique si les allergènes en cause sont responsables à la fois des manifestations asthmatiques et de l'hypersensibilité de type III ou IV surajoutée.

Vu, le Doyen :
CASTAIGNE

Vu, le Président de Thèse :
SORS

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- AHLQUIST (R.P.). — Study of adrenotropic receptors. (*Amer. J. Physiol.*, 1948, 153, pp. 586-596.)
- ARTHUS (M.). — Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. (*Réunion Biologique de Marseille*, séance du 16 juin 1903; in *C.R. Soc. Biol.*, Paris, 1903, pp. 817-820.)
- BALMES (A.), DAUVERCHAIN (J.), OTHONIEL (J.), HOROWITZ (E.), HANDIN (A.) et BÉRAUD (J.-J.). — L'asthme bactérien, problèmes cliniques et immunologiques. (*Presse Médicale*, 1968, 76, p. 1893.)
- BARTFELD (H.). — Cytophilic nature of migration inhibitory factor associated with delayed hypersensitivity. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1969, 130, pp. 497-501.)
- BASSET (G.). — Physio-pathologie de la maladie asthmatique. (*Revue de Médecine*, mai 1969, 14, pp. 811-821.)
- BATTESTI (J.-P.). — L'asthme de l'adulte. (*Revue de Médecine*, mai 1969, 14, pp. 823-830.)
- BECKER (R.-J.), SPARKS (D.B.), FEINBERG (S.M.), PATTERSON (R.), PRUZANSKY (J.J.), FEINBERG (A.R.). — Delayed and immediate skin reactivity in man after the injection of antigen in emulsion: cell transfer to the delayed sensitivity. (*J. Allergy*, 1961, 32, p. 299.)
- BENACERRAF (B.) et GREEN (I.). — Cellular hypersensitivity. (*Annual Rev. Med.*, 1969, 20, pp. 141-154.)
- BERNARD (J.-G.). — Problèmes posés par l'allergie alimentaire. (*Feuillets du Praticien*, 1963, 39, p. 245.)
- BOUTIN (C.), CHARPIN (J.), OHRESSER (Ph.). — Asthme. (*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, « Poumon », I, 6002, D.10.)

- BROSTOFF (J.), GREAVES (M.F.), ROITT (I.M.). — Ig E in lymphoid cells from pollen stimulated cultures. (*Lancet*, 1969, 1, pp. 803-805.)
- CHARPIN (J.) et BOUTIN (C.). — La maladie asthmatique, évolution générale, formes cliniques, diagnostic. (*Revue du Praticien*, 1969, XIX, 8, pp. 1037-1048.)
- CHARPIN (J.). — L'asthme bronchique et son traitement. (Maloine édit., 1968.)
- CHARPIN (J.), MEYER (G.), AUTRAN (P.), AUBER (J.), BOUTIN (C.). — Aspergilliose pulmonaire allergique. Discussion de 5 observations. (*Rev. Franç. Allergie*, 1968, 2, pp. 91-98.)
- CHARPIN (J.), GRIMAUD (Ch.), ZAFIROPOULO (A.) et NICOLI (M.). — Le test à l'acétylcholine chez les asthmatiques. (*J. Franç. Méd. Chir. Thor.*, 1964, 18, pp. 331-337.)
- CHEMINAT (J.-C.), GIROD (C.), MOLINA (C.), TOURREAU (A.). — Les tests d'inhalation dans les allergies broncho-pulmonaires. (*La Clinique*, 1969, LXIV, 656, pp. 519-524.)
- CHEN (J.L.), MOORE (M.D.), NORMAN (P.S.) et VAN METRE (T.E.). — Disodium cromoglycate, a new compound for the prevention of exacerbations of asthma. (*J. Allergy*, 1969, 43, p. 89.)
- CHEVALLIER (R.), PELLET (M.). — Sensibilité bronchique et cutanée à la poussière de maison et seuil acétylcholinique chez l'asthmatique. (*J. Méd. Lyon*, 1964, 1062, pp. 1639-1656.)
- CITRON (K.M.). — Clinical aspects of pulmonary aspergillosis. (*Acta Allerg. Kbh*, 1962, 17, pp. 187-188.)
- COCA (A.F.) et GROVE (E.). — Studies on hypersensitiveness. (*J. of Immunologie*, 1925, 10, p. 445.)
- DECROIX (G.) et FELDMAN (A.). — Pneumopathies interstitielles d'hypersensibilité. (*Revue de Médecine*, 1970, 7, pp. 365-374.)
- DOCO (K.), KOCHMAN (S.), DUBOIS DE MONTREYNAUD (J.M.). — Traitement de l'asthme. (*Immex*, 1970, n° 8-9, pp. 1101-1108.)
- DROUHET (L.), SECRÉTAİN (G.), PESLE (G.), BIDET (L.). — Etude des précipitines sériques en milieu gélosé pour le diagnostic des aspergilloses broncho-pulmonaires. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1966, 105, pp. 597-604.)
- DUBOIS DE MONTREYNAUD (J.-M.). — Classification clinique de l'asthme. (*Semaine des Hôpitaux*, 1968, 44, 32-33/34-35, pp. 2175-2177.)

- Etude expérimentale, bronchoscopique et anatomique des bronches au cours de la crise d'asthme. (*Ann. Méd.*, 1950, 51, p. 712.)
- Etude physio-pathologique des bronches dans l'asthme. (*Immex*, 1970, n° 8-9, pp. 1065-1074.)
- DUBOIS DE MONTREYNAUD (J.-M.), KOCHMAN (S.), CAZABAT (A.). — L'examen de l'asthmatique. (*Immex*, 1970, n° 8-9, pp. 1087-1098.)
- DUBOIS DE MONTREYNAUD (J.-M.), FONDEVILLE (D.), KOCHMAN (S.) et DOCO. — L'asthme bactérien. (*Ann. Méd. de Reims*, 1969, 6, pp. 131-137.)
- DUBOIS DE MONTREYNAUD (J.-M.), MOREAU-HOTTIN (J.), KOCHMAN (S.), FONDEVILLE (D.) et CHARREIRE (J.). — Essais de classification clinique de l'asthme, conséquences thérapeutiques. (*Ann. Méd. de Reims*, 1968, 5, pp. 299-303.)
- DUBOIS DE MONTREYNAUD (J.-M.), DOCO, KOCHMAN (S.), CHARREIRE (J.) et FONDEVILLE (D.). — Intérêt dans le traitement des asthmes par hypersensibilité retardée, d'une médication à effet immuno-dépresseur : le chlorambucil. (*Thérapie*, 1968, 23, pp. 979-985.)
- DUMONDE (D.C.). — The role of the macrophage in delayed hypersensitivity. (*Brit. Med. Bull.*, 1967, 23, pp. 9-14.)
- EISENSTADT (W.S.) et NICHOLAS (S.S.). — The adverse effect of adrenergic aerosols in bronchial asthma. (*Ann. Allergy*, 1969, 27, p. 283.)
- FINK (J.N.), BANASZAK (E.) et THIEDE (W.H.). — Hypersensitivity pneumonitis due to contaminated air conditioning system. (*J. Allergy*, 1970, 45, 2, pp. 100-101.)
- FLINDT (M.L.H.). — Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of *Bacillus subtilis* containing proteolytic enzyme. (*Lancet*, 14 juin 1969, pp. 1177-1181.)
- FRÉOUR (P.). — Les facteurs étiologiques et la pathogénie de l'asthme. Evolution des idées. (*Revue du Praticien*, 1969, XIX, 8, pp. 1003-1017.)
- GELL et COOMBS. — Clinical aspects of immunology. (Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1964.)
- GERNEZ-RIEUX (Ch.), BIGUET (J.), VOISIN (C.), CAPRON (A.), BALGAIRIES (H.), VAN KY (T.). — Diagnostic sérologique des aspergilloses broncho-pulmonaires par immuno-électrophorèse. (*J. Franç. Méd. Chir. Thor.*, 1963, 17, pp. 663-676.)

- GRIECO (M.H.). — Current concepts of the pathogenesis and management of asthma. (*Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1970, vol. 46, n° 8, pp. 597-610.)
- GUIBERT (L.), VALLERY-RADOT (Cl.), ALBERT (R.), WOLFROMM (R.). — Résultats des traitements de désensibilisation avec un mélange extemporané d'allergènes et d'hydroxyde d'alumine. (*Presse Médicale*, 1966, 74, p. 2675.)
- HALPERN (B.-N.), SCADDING (J.-G.) et DUBOIS DE MONTREYNAUD (J.-M.). — L'asthme. (Paris, Hermann édit., 1969, 1 vol.)
- HALPERN (B.-N.), BIOZZI (G.) et BENACERRAF (B.). — Mise en évidence du rôle des facteurs irritatifs et des traumatismes dans la localisation électorale des anticorps dans les organes de choc. (*Sem. Hôp. Paris*, 1955, 31, p. 1955.)
- HALPERN (B.-N.), KY (N.-T.), AMACHE (N.), LAGRUE (G.), HAZARD (J.). — Diagnostic de l'allergie médicamenteuse *in vitro*, par l'utilisation du test de transformation lymphoblastique. (*Presse Médicale*, 1967, 75, pp. 461-465.)
- HARGRAVE (F.E.), PEPYS (J.), LONGBOTTOM (J.L.), WRAITH (D.G.). — Bird Breeder's (Fancier's) lung. (*Lancet*, 1966, 1, p. 445.)
- HELD (R.-R.). — Etude psychologique et psychiatrique des asthmatiques. (*Revue du Praticien*, 1969, XIX, 8, pp. 1120-1133.)
- HINSON (K.F.W.), MOON (A.J.), PLUMMER (N.S.). — Broncho-pulmonary aspergilosis. (*Thorax*, 1952, 7, pp. 317-333.)
- HUGUES (F.W.), TSE (K.S.) et ARBESMAN (C.E.). — Treatment of severe extrinsic asthma with disodium cromoglycate. (*J. Allergy*, 1970, 45, 2, p. 132.)
- ISHIZAKA (T.), ISHIZAKA (K.), GUNNAR (S.), JOHANSSON (O.), BENNICHT (H.). — Histamine release from human leukocytes by anti-Ig E antibodies. (*J. Immunology*, 1969, 102, 4, pp. 884-892.)
- ISHIZAKA (K.) et ISHIZAKA (T.). — Human reaginic antibodies and immunoglobulines E. (*J. Allergy*, 1968, 42, p. 330.)
- ISHIZAKA (K.), ISHIZAKA (T.) et HORNBROOK (M.M.). — Physical chemical properties of human reaginic antibody. (*J. of Immunology*, 1967, 97, pp. 754-840.)
- KOCHMAN (S.). — Physio-pathologie immunitaire de l'asthme. Action du traitement dit immuno-dépresseur. (*Immex*, 1970, n° 8-9, pp. 1077-1083.)

- LAVAL (P.), FÉLICIANO (J.-M.), BESSON (J.) et DURON (B.). — Exploration fonctionnelle chez les asthmatiques. (*Les Bronches*, 1966, 16, p. 106.)
- LISSAC (J.), AMSTUIZ (Ph.), ROMANET (H.), MIGON (A.). — L'insuffisance respiratoire au cours de l'état de mal asthmatique. (*Revue du Praticien*, 1969, XIX, 8, pp. 1073-1096.)
- LONGBOTTOM (J.L.), PEPYS (J.), CLIVE (F.T.). — Diagnostic precipitin-test in *Aspergillus pulmonary mycetoma*. (*Lancet*, 1964, 1, pp. 588-589.)
- MAC ALLEN (M.K.). — Mortality from asthma. (*J. Roy. Col. Gen. Practit.*, 1969, 17, pp. 212-218.)
- MALLET (J.R.). — La désensibilisation allergique de l'asthmatique est-elle possible par le médecin praticien. (*Bordeaux Médical*, 1968, 6, pp. 1187-1203.)
- MARLAND (P.). — Les frontières de l'asthme. (*Revue de Médecine*, 1969, 14, pp. 845-850.)
- MILOCHEVITCH (R.). — L'exploration fonctionnelle pulmonaire des asthmatiques. (*Revue du Praticien*, 1969, XIX, 8, pp. 1051-1058.)
- Etude pharmacodynamique et allergique du poumon dans l'asthme de l'adulte. Intérêt des tests spirométriques quantitatifs. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1963, 114, pp. 645-650.)
- MINOR (N.). — L'asthme allergique et son traitement. (*Revue de Médecine*, 1969, 14, pp. 863-874.)
- MOLINA (C.). — Place de l'immunologie dans le diagnostic et le traitement des maladies pulmonaires. (*Poumon et Cœur*, 1968, 24, 3, pp. 263-267.)
- MOLINA (C.), AIACHE (J.-M.) et CHEMINAT (J.-C.). — Diagnostic immunologique des pneumopathies professionnelles d'origine végétale. (*Poumon et Cœur*, 1968, 24, 3, pp. 319-326.)
- MOULIAS (R.). — Immunologie et pathologie pulmonaire. (*Presse Médicale*, 1969, 77, 20, pp. 761-762.)
- MUNRO FORD (R.I.). — Aetiology of asthma: a review of 11.551 cases 1958 to 1968. (*Med. J. Australia*, 1969, 1, pp. 628-631.)
- PARROT (J.-L.), LABORDE-BURTIN (C.), SAINDELLE (A.). — The allergic terrain. (*Ann. of Allergy*, 1964, 22, pp. 511-526.)

- PASTEUR VALLERY-RADOT (L.), WOLFROM (R.), CHARPIN (J.), HALPERN (B.-N.). — Maladies allergiques. (Flammarion édit., 1963.)
- PAUTRIZEL (R.), CABANIEU (G.). — L'allergie dans l'asthme. (Paris, Expansion Scientifique Française, 1958.)
- PEPYS (J.) et JENKINS (P.A.). — Precipitin test in farmer's lung. (*Thorax*, 1965, pp. 20-25.)
- PEPYS (J.). — Les réactions pulmonaires dues à l'inhalation d'antigènes organiques. (*Poumon et Cœur*, 1966, 22, 3, pp. 241-249.)
— Possible role of precipitins against *Aspergillus fumigatus*. (*Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1964, 90, p. 465.)
- PEPYS (J.), FAUX (J.A.), LONGBOTTOM (J.L.), MC CARTHY (D.S.) et HARGREAVE (F.E.). — *Candida albicans* precipitins in respiratory disease in man. (*J. Allergy*, 1969, 41, p. 305.)
- PIÉRON (R.), DEMAY (C.). — L'asthme de l'adulte et son traitement. (*Vie Médicale*, janvier 1968, 48, pp. 115-126.)
- PIERSON (R.N.) et GRIECO (M.H.). — Isoproterenol aerosol in normal and asthmatic subjects. (*Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1969, 100, pp. 533-541.)
- RACKEMANN (F.M.). — A working classification of asthma. (*Amer. J. Med.*, 1947, 3, p. 601.)
- RACKEMANN (F.M.) et EDWARDS (M.C.). — Is intrinsic asthma a reversible disease? (*J. Allergy*, 1958, 29, p. 528.)
- REED (C.E.). — Beta adrenergic blockade, bronchial asthma and atopy. (*J. Allergy*, 1968, 42, pp. 238-242.)
- RELYVELD (E.H.), HÉNOQC (E.), PHILIPPE (S.), MEAUME (J.E.), COUSIN (J.), FANET (G.) et RAYNAUD (M.). — La poussière purifiée adsorbée sur hydroxyde d'aluminium dans les traitements de désensibilisation spécifique. (*Rev. Franç. Allergie*, 1968, 2, pp. 106-109.)
- ROBISON (G.A.), BUTCHER (E.W.) et SUTHERLAND (E.W.). — Adenyl cyclase as an adrenergic receptor. (*Ann. New York Acad. Sc.*, 1967, 139, p. 703.)
- SABBAH (A.), DUGUET (F.), MÉNARD (E.). — Asthme par hypersensibilité aux dermatophytes. Intérêt du traitement anti-infectieux. (*Gaz. Méd. de France*, 1970, 77, 4, p. 755.)
- SÉROPIAN (E.) et SÉLARU (N.). — L'effet ventilatoire de l'intra-dermo-réaction positive aux allergènes chez les asthmatiques. (*Rev. Franç. Allergie*, 1968, 2, pp. 99-105.)

- SIDNEY FRIEDLANDER (M.D.). — Newer concepts of managing asthmatic patients (two parts). (*Postgrad. Med.*, April 1970, pp. 94-102.)
- SLAVIN (R.G.), STANCZYK (D.J.), LONIGRO (A.J.) et BROWN (G.O. Sr). — Clinical and immunologic features of allergic broncho-pulmonary aspergillosis. (*J. Allergy*, 1969, 43, 3, p. 164.)
- SORS (Ch.). — Conception actuelle de la maladie asthmatique. (*Concours Médical*, 21 février 1970, pp. 1719-1724.)
- SWINEFORD (O.). — Skin testing in atopic allergy. (*Postgrad. Med.*, 1969, 45, 4, pp. 167-171.)
- SZENTIVANYI (A.). — The biochemical pharmacology of adrenergic action as related to the pathogenesis of bronchial asthma. (*Ann. Allergy*, 1966, 24, p. 253.)
- The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. (*J. Allergy*, 1968, 42, pp. 203-232.)
- TURIAF (J.). — La crise d'asthme. (*Revue du Praticien*, 1969, XIX, 8, pp. 1019-1034.)
- TURIAF (J.) et MARLAND (P.). — Physio-pathologie de l'asthme. (*Maroc Méd.*, 1969, 49, pp. 139-146.)
- VAN METRE (T.E. Jr), CHEN (J.Y.L.), NAGY (S.M. Jr), NORMAN (P.S.), SCHWARTZ (M.) et TURK (A.). — A comparison of disodium cromoglycate and placebo for treatment of asthma. (*J. Allergy*, 1970, 45, 2, pp. 131-132.)
- WAKSMAN (B.H.). — Problèmes actuels de l'hypersensibilité retardée. (*Ann. Inst. Pasteur*, Paris, 1969, 116, pp. 561-574.)
- WARREN (W.P.), ROSE (B.). — Hypersensitivity bronchopulmonary aspergillosis. (*Disease of the Chest*, 1969, 55, p. 415.)
- WARREN (S.) et DIXON (F.J.). — Antigen tracer studies and histologic observations in anaphylactic shock in the guinea pig. (*Amer. J. Med. Sci.*, 1948, 216, p. 136.)
- WITTICH (F.W.). — Spontaneous allergy (atopy) in the lower animal. (*J. Allergy*, 1941, 12, p. 3.)
- WOLFROMM (R.) et HERMAN (D.). — Asthmes allergiques et leurs traitements. Qui tester ? Comment tester ? (*Revue du Praticien*, 1969, XIX, 8, pp. 1059-1070.)
- WOLFROMM (R.), GERVAIS (P.), HERMAN (D.). — Définitions et critères de l'asthme professionnel. (*Poumon et Cœur*, 1966, 22, pp. 453-473.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
Premier chapitre : Physio-pathologie et immunologie	11
— Aspects anatomiques et physio-pathologiques	11
— Les différents types de réaction immunologique	19
Deuxième chapitre : L'asthme proprement dit ou asthme vrai	27
— L'asthme allergique commun ou asthme extrinsèque	27
— L'asthme intrinsèque ou non atopique	42
— Equivalents de l'asthme	47
Troisième chapitre : Les complications de l'asthme	49
— Complications liées à une sensibilité de type III	49
— Complications liées à une sensibilisation de type IV	55
— Les autres complications	64
Quatrième chapitre : Observations personnelles	66
— Asthmes purs : 44 observations	66
— Asthmes compliqués	74
Conclusions	83
Bibliographie	87

